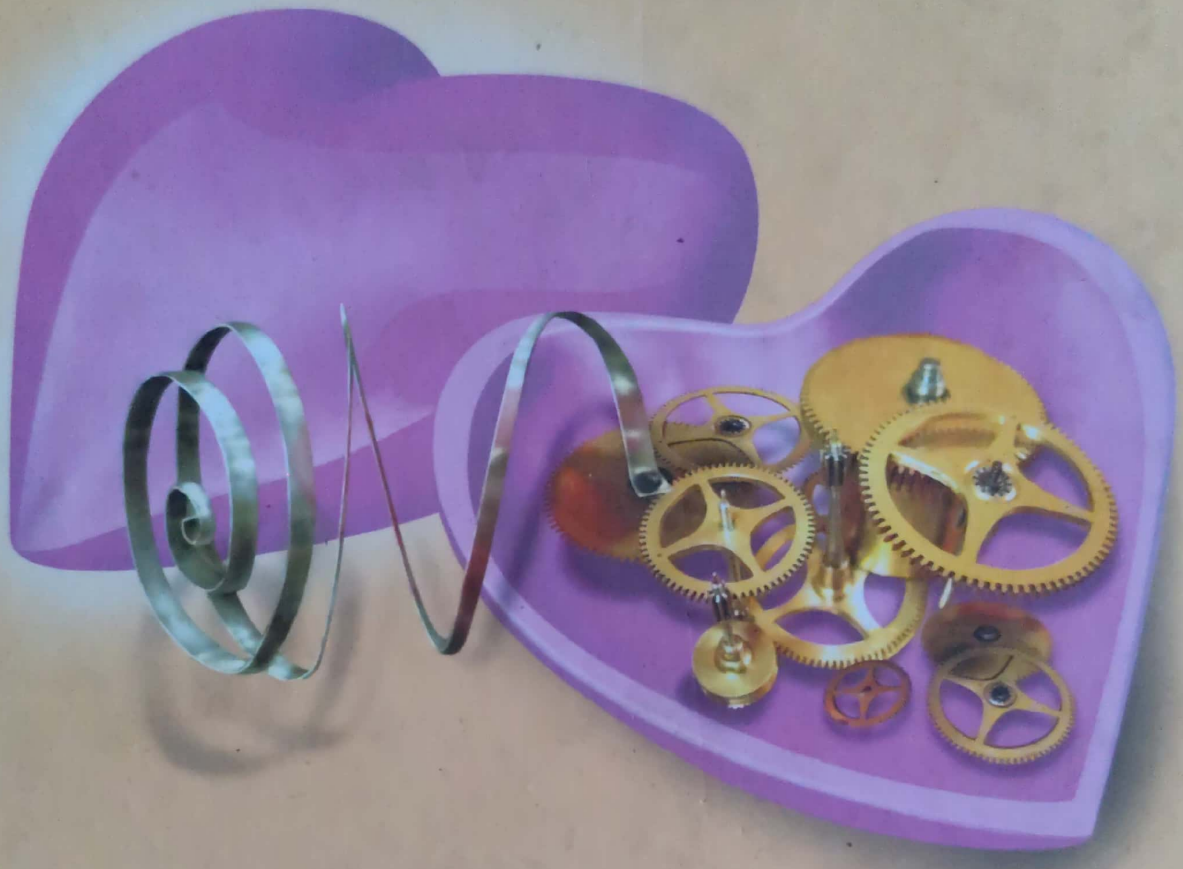
Cristina Niţă
N. Hâncu



Riscul cardiovascular în diabetul zaharat

CRISTINA NIȚĂ
N. HÂNCU

RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL ZAHARAT

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
NIȚĂ, CRISTINA

Riscul cardiovascular în diabetul zaharat / Cristina Niță, Nicolae Hâncu. - Cluj-Napoca: Echinox, 2008
Bibliogr.
Index.
ISBN 978-606-512-006-8

I. Hâncu, Nicolae

616.379-008.64(075.8)

ISBN 978-606-512-006-8
© Cristina Niță, N. Hâncu, 2008

CRISTINA NIȚĂ
N. HÂNCU

RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL ZAHARAT

COLABORATORI
Andreea Moroşanu
Adriana Rusu

Editura Echinox
Cluj-Napoca, 2008

Scanned with OKEN Scanner

Cules: autorii
Tehnoredactare şi design: MGV TRANSILVANIA

Apărut 2008; Bun de tipar: 20 Septembrie 2008
Format: 70x100/16. Coli de tipar: 13

Editura ECHINOX
Str. Traian Grozăvescu nr. 12
400305 Cluj-Napoca
www.edituraechinox.ro

Scanned with OKEN Scanner

Dedicăm această carte celor care au gândit şi dăltuit
FRAMINGHAM HEART STUDY şi
UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY,
adevărate pietre de hotar în diabetologie şi cardiologie.

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

ÎNCEPUTUL A FOST LA FRAMINGHAM...

Astăzi, 28 septembrie 2008, se împlinesc 60 de ani de când la Framingham a început unul din cele mai importante studii din medicină: Framingham Heart Study. Atunci, în 1948, multiple date clinico-biologice de la 1.980 bărbați și 2.421 femei erau colectate cu intenția unei observații longitudinale de lungă durată. Acțiunea inițială s-a finalizat în 1951, iar primele observații au fost comunicate după 10 ani, în 1961. Ele demonstrau asocierea dintre HTA, fumat, hipercolesterolemie și boala cardiovasculară aterosclerotică. Așa s-a născut conceptul ***„factorilor de risc"***. El a avut o enormă importanță, deoarece pe baza rezultatelor lui s-au inițiat apoi multiple studii epidemiologice transversale și longitudinale. Lista factorilor de risc s-a extins considerabil, de la cei genetici, la cei câștigați, numărul lor depășind cu mult două sute. O parte din ei sunt modificabili, devenind ținta multor studii intervenționale care au demonstrat că prin controlul factorilor de risc, în special al lipidelor, tensiunii arteriale, fumatului se scade incidența evenimentelor cardiovasculare. Aceste rezultate s-au convertit în ***evidențe***, pe baza cărora s-au născut primele ***ghiduri de prevenție cardiovasculară***, inițial în Statele Unite (1988), apoi în Europa (1994). Ele au fost actualizate la intervale de timp raportate la noi evidențe demonstrate. Remarcabilă a fost și ***cuantificarea riscului cardiovascular*** sub forma ***scorului Framingham***. Acesta a călăuzit multe ghiduri elaborate ulterior, inclusiv Ghidul European. Mult mai târziu (2003) a fost elaborată diagrama SCORE pentru calculul riscului cardiovascular, specifică populațiilor europene. Un important studiu inspirat din Framingham Heart Study a fost Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). El a cuprins o impresionantă cohortă de 356.222 persoane observate timp de 6 ani. Rezultatele au fost publicate în 1986, demonstrând pentru prima dată că relația între valorile colesterolului și cardiopatia ischemică este puternică, gradată și continuă. Excesul de risc pleacă de la valori ale colesterolului de 180 mg/dl. Acest studiu deține paternitatea descrierii grupului de „risc scăzut pentru cardiopatia ischemică", caracterizat prin: „valori optime ale colesterolului, tensiunii arteriale sistolice și diastolice, starea de nefumător și absența diabetului zaharat". Doar 2% din bărbații investigați îndeplineau aceste criterii, iar mortalitatea în rândul lor a fost cu 87% mai scăzută decât în

Scanned with OKEN Scanner

restul cohortei [JAMA, 2008, 300: 1343-1346].

Framingham Heart Study continuă şi azi, participanţii fiind la a treia generaţie. El este o sursă permanentă de referinţe sau de inspiraţie pentru noi acţiuni sau concepte. Citǎm doar câteva:

- Conceptul riscului multifactorial sau global
- Conceptul „cardiovascular continuu"
- Extinderea factorilor de risc spre biomarkeri şi strategia multimarkeri
- Riscul cardiovascular rezidual
- Cuantificarea riscului pe termen lung prin modelul Archimedes
- Epidemiologia genomică şi medicina personalizată

Una din concluziile importante desprinse din Framingham Heart Study în 1977 a fost că patologia cardiovasculară din diabetul zaharat este mult mai frecventă decât în populaţia generală. În acelaşi an începea United Kingdom Prospective Diabetes Study, adică faimosul UKPDS. A fost un studiu intervenţional efectuat pe 5.102 pacienţi cu DZ tip 2 nou depistat la care s-a urmărit efectul controlului glicemic şi tensional, intensiv sau convenţional, asupra complicaţiilor micro- şi macrovasculare. Rezultatele au fost comunicate în 1998. După încheierea studiului a urmat o perioadă de monitorizare non-intervenţională de încă 10 ani, încheiată anul trecut. Rezultatele acestei urmăriri post-trial s-au comunicat în urmă cu câteva zile, la Roma, cu ocazia Congresului EASD. UKPDS a devenit astfel unul din cele mai lungi studii din istoria medicinei. Concluziile lui au marcat profund diabetologia teoretică şi practică, reprezentând o piatră de hotar în evoluţia ei.

Diabetul zaharat, în special cel de tip 2, a fost recunoscut oficial ca factor de risc cardiovascular major şi independent în cel de al treilea ghid nord american (NCEP-ATP III, 2001). Prin el s-a lansat conceptul: ***„diabetul zaharat este un echivalent al riscului coronarian"***. Prin acesta se recomandă ca persoanele cu diabet zaharat tip 2 să fie abordate prin strategiile profilaxiei secundare. Azi, numeroase studii intervenţionale au demonstrat eficienţa controlului monofactorial: lipidic, glicemic, tensional, ponderal şi plachetar în prevenirea complicaţiilor macro- sau microvasculare la persoanele cu diabet zaharat tip 2. Cu toate acestea, scăderea riscului cardiovascular a fost de aproximativ o treime, conturându-se un ***risc rezidual*** important. Studiul Steno-2 a demonstrat însă că abordarea multifactorială şi intensivă în diabetul tip 2 optimizează eficienţa terapiei. Pe baza lui, dar şi prin intuiţia cercetătorilor s-a născut conceptul ***abordării multifactoriale, precoce şi intensive***, prin apli-

Scanned with OKEN Scanner

carea căruia riscul rezidual poate fi mult redus.

În ultimii ani, conceptul riscului cardiovascular a fost îmbunătățit prin extinderea sa sub forma ***riscului cardiometabolic***. Acesta reprezintă suma tuturor factorilor de risc cardiovascular şi diabetogen convenționali şi neconvenționali. Ultimii ar fi reprezentați de ***sindromul metabolic*** care la rândul său s-a născut din ideea originală a lui G. Reaven: „sindromul X", lansată în 1988. Controlul global al riscului cardiometabolic oferă premisele unei optimizări spectaculoase în cardiologia şi diabetologia preventivă.

Prin recunoaşterea oficială a ***prediabetului*** de către American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) şi European Society of Cardiology (ESC), riscul cardiovascular a căpătat noi valențe deoarece atât el, cât şi bolile cardiovasculare au fost identificate încă în această fază inițială a diabetogenezei, invitând lumea medicală la noi acțiuni profilactice.

Azi se consideră că diabetul zaharat este cel mai mare rezervor de factori de risc cardiovascular din patologie, controlul lor fiind parte integrantă a managementului clinic. Probabil de aici s-a născut conceptul diabeto-cardiologiei. Ca atare, în anul 2001, Federația Internațională de Diabet (IDF) a publicat monografia „Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to Act", urmată în anul 2003 de „Diabetes and Kidney Disease: Time to Act".

În România, preocupările asupra riscului cardiovascular au început prin cercetările excepționalului colectiv de la Clinica Medicală I din Cluj Napoca, condus în anii `60 de A. Moga. Din acele remarcabile realizări citām monografia „Ateroscleroza", publicată în 1963, ca fiind una din primele din lume în acest domeniu. Trebuie să reamintim lumii medicale că A. Moga a elaborat conceptul aterosclerozei ca boală multifactorială, având ca determinism: hipertensiunea arterială, obezitatea, hipercolesterolemia şi diabetul zaharat. Această asociere era denumită în clinică şi în manualele studențeşti HADO: hipertensiune/hipercolesterolemie, ateroscleroză, diabet zaharat, obezitate. Se definea astfel încă de atunci viitorul sindrom metabolic.

În 1985 a fost publicată monografia „Aterogeneza în practica medicală" (N. Hâncu, Editura Dacia), iar 10 ani mai târziu, lucrarea „Factorii de risc cardiovascular" sub redacția N. Hâncu şi R. Căpâlneanu la Editura DiabMan. Riscul cardiovascular în diabetul zaharat a fost obiectul monografiei „Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus", publicată în 2003 la cunoscuta Springer Verlag, sub redacția N. Hâncu, cu o largă participare

Scanned with OKEN Scanner

internațională, dar şi națională. Alte două monografii vizând diabetul zaharat şi riscul cardiovascular sunt „Vascular Involvement in Diabetes. Clinical, Experimental and Beyond" publicată la Editura Academiei şi Editura Karger sub redacția D. Cheța (2005) şi „Cellular dysfunction in atherosclerosis and diabetes" publicată la Editura Academiei Române, sub redacția Maia Simionescu (2005).

În contextul descris, inimoasa, carismatica şi eficienta colegă Norina Gâvan, în numele reprezentanței Wörwag Pharma România, ne-a sugerat elaborarea acestei monografii. Solicitarea a fost urmată de răspunsul nostru prompt. Spațiul redus ne-a limitat redactarea spre pragmatismul vieții reale din diabetologie, unde de fapt se află cei pe care îi îngrijim.

Dorim să-i mulțumim sincer lui Sorin Teglaş, care a înțeles obligativitatea informațiilor „la zi" din această carte. A rezultat posibilitatea de a adăuga sub formă de *addendum* ultimele noutăți, după ce pe lucrare erau deja însemnele „BT" (bun de tipar).

Cluj Napoca
28 septembrie 2008

Cristina Niță
Nicolae Hâncu

Scanned with OKEN Scanner

LISTA DE ABREVIERI

A1c, HbA1c	Hemoglobina glicată A1c
ADA	American Diabetes Association
AGE, PFG	Produşi avansaţi de glicozilare
AGL	Acizi graşi liberi
AHA	American Heart Association
AOT	Afectarea organelor ţintă
ATS	Ateroscleroză
BCI	Boală coronară ischemică
BCV	Boala cardiovasculară
CA	Circumferinţa abdominală
CDNBM	Centrul de Diabet, Nutriţiţie şi Boli Metabolice
CODE-2	The Cost of Diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study.
COL	Colesterol
COX	Ciclooxigenaza
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DESIR	Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome Study
DLP	Dislipidemie
DPP	Diabetes Prevention Program
DPS	Diabetes Prevention Study
DREAM	Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication
DZ	Diabet zaharat
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBCT	Tomografie computerizată cu flux de electroni
ECG	Electrocardiogramă
EPIDIAB	Epidemic of Diabetes in Romania
ESC	European Society for Cardiology
ESH	European Society for Hypertension
G	Greutate
GBM	Glicemie bazală modificată
HDL	High density lipoproteins
hsCRP	High sensitivity C reactive protein

Scanned with OKEN Scanner

HTA	Hipertensiune arterială
IC	Insuficiența cardiacă
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IM	Infarct miocardic
IMC	Indice de masă corporală
Î	Înălțime
LDL	Low density lipoproteins
MIP	Multifactorial, intensiv, precoce
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
NFκB	Factor nuclear κB
ORIGIN Trial	Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention
OSV	Optimizarea stilului de viață
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor
PP	Prevenție primară
PPARα	Peroxisome proliferator activated receptor α
PS	Prevenție secundară
PT	Prevenție terțiară
RAS	Sistemul renină-angiotensină
RCM	Risc cardiometabolic
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SCA	Sindrom coronarian acut
SM	Sindrom metabolic
STENO-2	Steno-2 study
STG	Scăderea toleranței la glucoză
STOP-NIDDM	Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes
TA	Tensiunea arterială
TAD	Tensiunea arterială diastolică
TAS	Tensiunea arterială sistolică
TG	Trigliceride
TNF α	Tumor necrosis factor α
TTGO	Test de toleranță la glucoză orală
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL	Very low density lipoproteins

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață
Lista de abrevieri
I. Introducere
I.1. Definirea termenilor..... 13
I. 1.1. Factori de risc şi biomarkeri..... 13
I. 1.2. Riscul absolut, riscul relativ, riscul rezidual..... 17
I. 1.3. Riscul pe termen lung..... 18
I. 1.4. Sindromul metabolic..... 18
I. 1.5. Riscul cardiometabolic..... 20
I. 1.6. Prevenţia primară, secundară şi terţiară..... 21
I.2. Aspecte epidemiologice..... 21
I.3. Costul riscului cardiovascular în diabetul zaharat..... 24
II. Patogeneza, riscul cardiovascular şi istoria naturală a diabetului zaharat
II.1. Diabetul zaharat: un spectru continuu..... 28
II.2. Riscul cardiometabolic continuu..... 29
II.2.1. Diabetogeneza..... 30
II.2.2. Patogeneza sindromului metabolic..... 31
II.2.3. Mecanismele patogenetice ale micro- şi macroangiopatiei..... 33
II.3. Macroangiopatia continuă..... 36
II.4. Microangiopatia continuă..... 38
II.5. Stadiile finale..... 38
II.6. Prediabetul şi spectrul continuu..... 39
II.7. Intervenţii în istoria naturală a diabetului zaharat..... 40
II.8. Concluzii..... 41
III. Abordarea practică a riscului cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat
IV. Identificarea şi diagnosticul factorilor de risc, evaluarea riscului cardiovascular, stabilirea obiectivelor managementului clinic
IV.1. Identificarea şi diagnosticul factorilor de risc..... 46
IV.1.1. Anamneza şi screening-ul stilului de viaţă pro-risc..... 46
IV.1.2. Screening-ul şi diagnosticul diabetului zaharat/ prediabetului.... 48
IV.1.3 Screening-ul şi diagnosticul hipertensiunii arteriale..... 50
IV.1.4. Screening-ul şi diagnosticul dislipidemiei..... 52

Scanned with OKEN Scanner

IV.1.5. Screening-ul şi diagnosticul supraponderii/obezităţii..... 53
IV.1.6. Screening-ul şi diagnosticul sindromului metabolic..... 57
IV.1.7. Screening-ul pentru depistarea bolii cardiovasculare asimptomatice la persoanele cu diabet zaharat..... 59
IV.1.8. Screening-ul complicaţiilor cronice ale diabetului zaharat..... 63
IV.1.9 Screening-ul şi diagnosticul pentru apneea de somn..... 66
IV.2. Evaluarea/cuantificarea riscului cardiovascular..... 67
IV.2.1. Scorul Framingham..... 67
IV.2.2. Diagramele SCORE..... 68
IV.2.3. Softul UKPDS..... 68
IV.2.4. Modelul Archimedes..... 69
IV.2.5. Alte metode de cuantificare a riscului cardiovascular..... 70
IV.2.6. Alte condiţii asociate cu riscul cardiovascular..... 70
IV.2.7. Concluzii.....72
IV.3. Stabilirea obiectivelor terapeutice..... 72
IV.3.1. Controlul glicemic..... 73
IV.3.2. Controlul tensiunii arteriale..... 74
IV.3.3. Controlul lipidic..... 75
IV.3.4. Controlul obezităţii..... 75
IV.3.5. Controlul statusului protrombotic şi proinflamator..... 76
IV.3.6. Obiectivele terapeutice la persoanele cu diabet zaharat şi boală coronariană 76
IV.3.7. Obiectivele terapeutice pentru persoanele cu risc cardiometabolic... 77
Addendum..... 78
V. Optimizarea stilului de viaţă
V.1. Introducere..... 80
V.2. Alimentaţia anti-risc..... 80
V.3. Exerciţiul fizic..... 83
V.4. Abandonarea fumatului..... 84
V.5. Igiena somnului..... 84
V.6. Consumul de alcool, cafea şi ceai 85
VI. Farmacoterapia riscului cardiovascular
VI.1. Introducere..... 88
VI.2. Farmacoterapia controlului glicemic..... 90
VI.2.1. Controlul glicemic în diabetul zaharat tip 2..... 90
VI.2.2. Controlul glicemic în diabetul zaharat tip 1..... 101

Scanned with OKEN Scanner

VI.3. Farmacoterapia controlului tensional..... 101
VI.4. Farmacoterapia controlului lipidic..... 106
VI.4.1. Statinele..... 107
VI.4.2. Fibrații..... 111
VI.4.3. Acidul nicotinic..... 113
VI.4.4. Inhibitorii absorbției colesterolului..... 114
VI.4.5. Rezinele..... 114
VI.4.6. Acizii grași omega 3..... 115
VI.4.7. Terapia antihiperlipidemiantă combinată..... 115
VI.5. Farmacoterapia controlului ponderal..... 118
VI.5.1. Sibutramina..... 119
VI.5.2. Orlistat..... 119
VI.5.3. Rimonabant..... 120
VI.5.4. Intervenții chirurgicale..... 121
VI.6. Farmacoterapia controlului plachetar..... 125
VI.6.1. Aspirina..... 125
VI.6.2. Clopidogrel..... 126
VI.7. Farmacoterapia sindromului metabolic..... 126
VI.8. Alte aspecte ale controlului riscului cardiovascular..... 128
VI.8.1. Controlul riscului cardiovascular în diabetul zaharat tip 1..... 128
VI.8.2. Controlul riscului cardiovascular în prediabet..... 128
VI.8.3. Controlul riscului cardiovascular la persoanele cu diabet și boală cardiovasculară aterosclerotică..... 129
VI.8.4. Controlul riscului cardiovascular la persoanele cu microangiopatie..... 129
VI.8.5. Controlul altor condiții clinice și factori de risc cardiovascular din diabetul zaharat..... 130
VI.8.6. Rolul benfotiaminei..... 131
Addendum - UKPDS după 10 ani..... 132
Addendum - Rolul benfotiaminei și al acidului α-lipoic în prevenția complicațiilor cronice..... 136
VII. Educația terapeutică, monitorizarea multifactorială curentă, evaluarea ameliorării riscului cardiovascular
VII.1. Educația terapeutică 138
VII.2. Monitorizarea multifactorială curentă..... 138
VII.3. Evaluarea ameliorării riscului cardiovascular global..... 140

Scanned with OKEN Scanner

VIII. Colaborări interdisciplinare în echipa de îngrijire
IX. Cazuri clinice comentate
IX.1. Diabet zaharat tip 2 146
IX.2. Diabet zaharat tip 1 153
IX.3. Glicemie bazală modificată şi sindrom metabolic 156
IX.4. Importanța optimizării stilului de viață 159
X. Comentarii finale şi recomandări pentru practicianul foarte ocupat
XI. Evidențele controlului mono- şi multifactorial al factorilor de risc cardiovascular
XI.1. Rezultatele principalelor studii din controlul glicemic 170
XI.2. Rezultatele principalelor studii din controlul lipidic 171
XI.3. Rezultatele principalelor studii din controlul tensional 172
XI.4. Rezultatele studiului Steno-2: controlul multifactorial 172
ANEXE 173
Referințe 181
Index tematic 193

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I
INTRODUCERE

I.1. Definirea termenilor..... 13
I. 1.1. Factori de risc şi biomarkeri..... 13
I. 1.2. Riscul absolut, riscul relativ, riscul rezidual..... 17
I. 1.3. Riscul pe termen lung..... 18
I. 1.4. Sindromul metabolic..... 18
I. 1.5. Riscul cardiometabolic..... 20
I. 1.6. Prevenţia primară, secundară şi terţiară..... 21
I.2. Aspecte epidemiologice..... 21
I.3. Costul riscului cardiovascular în diabetul zaharat..... 24

Scanned with OKEN Scanner

I. Introducere

Epidemia mondială de diabet zaharat este o realitate alarmantă şi extrem de periculoasă. Se estimează că în anul 2006 la nivel mondial erau 264 milioane persoane cu diabet zaharat (DZ), imensa majoritate (peste 90%) fiind de tip 2. În 1995 prevalența diabetului era de 135 milioane, predicția pentru anul 2025 fiind de 380 milioane [1]. Bolile cardiovasculare (BCV): cardiopatia ischemică, accidentele vasculare cerebrale şi arteriopatia periferică, reprezintă principala cauză de mortalitate şi morbiditate în rândul persoanelor cu diabet, unde prevalența lor ajunge până la 55%.

Epidemia de diabet este corelată cu epidemia de obezitate şi supraponderе care sunt prezente la 1.7 miliarde de persoane adulte, la care se adaugă cel puțin 155 milioane de copii obezi sau supraponderali. În general s-a constatat că în țările în curs de dezvoltare rata obezității s-a triplat. Fenomenul este îngrijorător pentru că aproximativ 90% din diabetul zaharat tip 2 este atribuit excesului ponderal. Prediabetul exprimat doar prin scăderea toleranței la glucoză este prezent la 197 milioane persoane, fiind asociat cu obezitatea şi sindromul metabolic. Predicția lui pentru anul 2025 este de 420 milioane. Obezitatea şi supraponderea sunt asociate şi cu epidemia mondială de hipertensiune arterială care în anul 2000 afecta aproximativ 1 miliard de persoane şi care va creşte la 1.56 miliarde în 2025 [2].

Diabetul reprezintă un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare la femei şi la bărbați, în DZ tip 1 şi în cel de tip 2. Excesul de risc datorat hiperglicemiei este prezent şi la persoanele cu prediabet, precum şi la cele cu obezitate şi sindrom metabolic [3].

Un studiu de referință publicat de Haffner în 1998, şi confirmat în 2008 de un alt studiu condus de Schramm, a demonstrat că riscul cardiovascular al persoanelor cu DZ tip 2 este similar cu cel al persoanelor fără diabet care au antecedente de boală cardiovasculară [4].

Diabetul zaharat, în special cel de tip 2, este considerat un *„echivalent de risc coronarian"*[5]. Din acest motiv abordarea riscului cardiovascular reprezintă o componentă esențială a managementului clinic la persoanele cu diabet zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

I.1. Definirea termenilor

I.1.1. Factori de risc şi biomarkeri

În domeniul factorilor de risc cardiovascular există mulţi termeni utilizaţi. Considerăm utilă sistematizarea lor pe baza informaţiilor recente şi a posibilităţii de a fi utilizaţi în practică.

Factorii de risc reprezintă variabile asociate cu un risc crescut de boală. O anumită variabilă este catalogată ca fiind factor de risc prin compararea riscului la cei expuşi şi la cei ne-expuşi la potenţialul factor de risc. Termenul de „factor de risc"a fost folosit pentru prima dată de T.R. Dawber în 1961, în cadrul primului raport al studiului Framingham. A fost utilizat pentru atribuirea riscului de boală cardiovasculară prezenţei unor condiţii asociate (hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat) [6].

În contextul bolilor cardiovasculare, factorii de risc descriu acele caracteristici ale unei persoane sănătoase care sunt independent corelate cu apariţia ulterioară a bolilor cardiovasculare, fără a fi neapărat necesară existenţa unei relaţii de cauzalitate între factor şi boală. O caracteristică esenţială a factorului de risc este prezenţa sa înainte de apariţia bolii.

Există numeroase clasificări ale factorilor de risc, bazate pe variate criterii. Cea mai cunoscută este cea care foloseşte potenţialul de a fi ***controlaţi*** prin intervenţii terapeutice (hiperglicemie, hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate, fumat, sedentarism, alimentaţia pro-aterogenă, sindrom metabolic), spre deosebire de cei ce nu pot fi influenţaţi (vârstă, vechimea diabetului, sex masculin, istoric personal şi/sau familial).

Raportat la semnificaţia lor, pentru factorii de risc se foloseşte etichetarea de ***majori*** şi ***independenţi***, atunci când rolul lor în patologie este cert dovedit şi, mai ales, nu este corelat cu alţi factori de risc (de exemplu: fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemia şi hiperglicemia).

În literatură se mai utilizează clasificarea în factori de risc ***tradiţionali*** sau ***convenţionali*** pentru cei care au fost între primii descrişi (hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, fumatul, diabetul zaharat), cărora li se adaugă factorii de risc ***noi*** sau ***non-tradiţionali*** (obezitatea abdominală, microalbuminuria, anemia, sindromul metabolic, biomarkerii). Între cele două categorii nu există o delimitare clară.

Biomarkerii reprezintă parametri biologici sau biochimici care pot fi măsuraţi obiectiv, sunt asociaţi cu o boală şi prezintă cel puţin una din

Scanned with OKEN Scanner

următoarele caracteristici [7, 8]:

- pot prezice/stratifica riscul la persoane simptomatice sau asimptomatice
- prezența lor este necesară pentru diagnostic
- sunt utili în monitorizarea progresiei bolii
- prin măsurarea lor se poate monitoriza răspunsul la o intervenție terapeutică
- sunt predictivi pentru eficiența/siguranța tratamentului

Evaluarea biomarkerilor nu este obligatorie, dar atunci când există posibilitatea determinării lor pot aduce informații prețioase referitoare la stratificarea riscului cardiovascular şi la progresia bolii [9].

Un progres remarcabil în analiza factorilor de risc a fost realizat de studiul INTERHEART [10] care a evaluat importanța mai multor factori de risc cardiovascular şi puterea de asociere a acestora cu riscul de apariție a infarctului miocardic acut. Dintre factorii analizați, nouă s-au dovedit semnificativi în termeni de predicție:

1. Raportul apoB/apoA1
2. Fumatul
3. Diabetul zaharat
4. Hipertensiunea arterială
5. Obezitatea abdominală
6. Factorii psihosociali
7. Sedentarismul
8. Consumul regulat de alcool
9. Consumul scăzut de fructe şi legume

Dar concluzia cea mai importantă a studiului a fost că prezența simultană a acestor nouă factori de risc explică 90% din evenimentele cardiace clinice majore.

Deoarece diabetul zaharat este cel mai mare rezervor de factori de risc din patologie, semnificația riscului global este particulară. Acesta este motivul pentru care considerăm că o sistematizare utilă este cea care se bazează pe realitatea practică. În acest sens am conceput tabelul 1 în care redăm factorii de risc, biomarkerii şi condițiile clinice care au rol în abordarea practică a riscului cardiovascular la persoanele cu diabet.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1. Factori de risc, biomarkeri şi condiţii clinice cu rol în riscul cardiovascular din diabetul zaharat. Valoarea lor este inegală, dar judecata clinică le va evalua corect semnificaţia.

Factori de risc, biomarkeri, condiţii clinice	Semnificaţie, importanţă clinică
FACTORI DE RISC DE IMPORTANŢĂ MAJORĂ	
1. Stilul de viaţă pro-risc cardiometabolic • Alimentaţie pro-risc • Sedentarism • Consum crescut de alcool	• Factori de risc controlabili, cu participare semnificativă la riscul cardiovascular/cardiometabolic • Evaluarea lor este foarte utilă • Amplifică expresia clinică a celorlalţi factori de risc
• Fumat **2. Hipertensiunea arterială** **3. Dislipidemia**: colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride **4. Status glicemic necontrolat**: A1c>7%, glicemia bazală>110 mg/dl, glicemia postprandială >140 mg/dl **5. Obezitatea abdominală**: IMC, CA **6. Sindromul metabolic, insulinorezistenţa, hiperinsulinismul**: importante în selectarea farmacoterapiei, pot fi uşor estimate prin scorul Reaven (TG/HDL≥3) **7. Microalbuminuria**	• Factori de risc major o Controlabili o Participare cvasi-cauzală la producerea riscului cardiovascular/riscului cardiometabolic, a micro- şi macroangiopatiei o Rol în cuantificarea riscului cardiovascular o Importanţă clinică majoră
8. Fibrilaţia atrială	• Rol în cuantificarea riscului cardiovascular (Soft UKPDS)
BIOMARKERI, CONDIŢII CLINICE	
9. Proteina C reactivă cu specificitate crescută (>3 mg/dl) **10. Anemia (Hb<12g/dl)** **11. Disfuncţia erectilă** **12. Steatohepatita nonalcoolică** **13. Depresia** **14. Stresul psihosocial**	• Controlabili • Contribuie la complexul patogenetic al riscului cardiovascular, micro- şi macroangiopatiei • Rol în evaluarea riscului cardiovascular global, în funcţie de judecata clinică
15. Indice gambă-braţ (<0,9) **16. Îngroşarea intima-media carotidiană** **17. Determinarea scorului de calcificare arterială** **18. Rigiditatea arterială (arterial stiffness)**	• Markeri ai aterosclerozei subclinice

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de risc de importanță majoră sunt reprezentați de :

- ***Stilul de viață pro-risc***, care cuprinde alimentația pro-risc, fumatul, sedentarismul și consumul crescut de alcool. Fumatul este un factor de risc major independent, atât pentru macro-, cât și pentru microangiopatie. **Alimentația pro-risc** are următoarele caracteristici:
  - o Proaterogenă: bogată în lipide saturate și forma *trans*-, bogată în colesterol, glucide simple și produși finali avansați de glicozilare
  - o Hiperglicemiantă: alimente cu index glicemic crescut
  - o Obezogenă: hipercalorică
  - o Hipertensinogenă: hipersodată
  - o Hiperuricemiantă: bogată în carne roșie, viscere, glucoză, fructoză
  - o Trombogenă: bogată în lipide saturate și forma *trans*-
  - o Determină creșterea stresului oxidativ: toate tipurile de alimentație descrise anterior
- ***Hipertensiunea arterială, dislipidemia, statusul glicemic necontrolat, obezitatea abdominală, sindromul metabolic și microalbuminuria*** sunt factori de risc majori și independenți, dar controlabili. Ei participă cvasi-cauzal la producerea riscului cardiovascular, a micro- și macroangiopatiei, având o importanță clinică semnificativă.
- ***Fibrilația atrială*** este factor de risc pentru accidentul vascular cerebral, fiind un element de cuantificare a riscului cardiovascular prin softul UKPDS.

Biomarkerii și condițiile clinice cronice sugestive pentru riscul cardiovascular sunt:

- ***Proteina C reactivă (hs CRP)*** este un marker al inflamației cronice subclinice foarte util în stratificarea riscului cardiovascular
- ***Anemia, disfuncția erectilă, steatohepatita non-alcoolică și depresia*** sunt condiții clinice asociate cu riscul cardiovascular în grade variate. Investigarea lor este utilă în managementul clinic.
- ***Stresul psihosocial*** este tot mai mult reconsiderat și, ca atare, orice încercare de a-l evalua este utilă.
- ***Ateroscleroza subclinică*** poate fi cuantificată prin metode neinvazive (indice gambă-braț, îngroșarea intima-media carotidiană, determinarea scorului de calcificare arterială, rigiditatea arterială)

Toți acești factori se regăsesc sub influența ***factorilor genetici*** care formează obiectul unor cercetări intense în marile laboratoare ale lumii. Ei

Scanned with OKEN Scanner

acționează fie în sens pro-risc, fie anti-risc. În practică investigarea lor este posibilă doar prin analiza ***istoricului familial***. Acesta are semnificație pro-risc dacă la rudele de gradul I sunt prezente: morți subite sub vârsta de 40 de ani la bărbați sau sub 50 de ani la femei, boli cardiovasculare, obezitate, dislipidemie, cu sau fără diabet. Factorii genetici care acționează anti-risc conferă o protecție semnificativă față de complicațiile micro- şi macrovasculare, uneori independent de vechimea diabetului zaharat şi de alți factori de risc cardiovascular cunoscuți.

La persoanele cu diabet zaharat, riscul cardiovascular, boala cardiovasculară aterosclerotică, dar şi microangiopatia, sunt puternic corelate cu ***vechimea bolii*** şi, prin aceasta, cu gradul de expunere glicemică. Evident, este importantă şi ***vârsta persoanei***. Diabetul zaharat anulează protecția cardiovasculară dată de sexul feminin. ***Istoricul personal*** are şi el o importanță deosebită, deoarece existența bolii cardiovasculare sau a manifestărilor clinice ale microangiopatiei, conferă persoanei cu diabet un risc foarte crescut, independent de existența factorilor de risc. O mențiune specială se face pentru stările post-infarct miocardic, post-accident vascular cerebral şi pentru nefropatie.

Valoarea acestor factori de risc, biomarkeri şi condiții clinice cronice în riscul cardiovascular din diabetul zaharat este inegală. În practică, factorii de risc de importanță majoră (1→8, tabelul 1), fac parte din programul de management clinic curent. Ceilalți sunt investigați şi controlați în măsura posibilităților, deoarece orice factor de risc, biomarker sau condiție clinică asociată cu riscul cardiovascular au importanță. Viitorul va aduce elemente noi la această listă, modificând numărul şi semnificația lor, precum şi prioritățile îngrijirii.

Utilizarea unei strategii multimarker care să combine markeri ai stresului hemodinamic (peptidul natriuretic atrial) sau ai inflamației (proteina C-reactivă) cu un marker de necroză (troponina cardiacă) poate fi deosebit de utilă pentru stratificarea riscului, conducerea tratamentului, alegerea momentelor pentru spitalizare.

I.1.2. Riscul absolut, riscul relativ, riscul rezidual

Ricul absolut reprezintă riscul de apariție a unei boli într-un anumit interval de timp. Reducerea riscului absolut prin intervenții terapeutice se poate exprima în termeni de număr de pacienți care trebuie tratați pentru a

Scanned with OKEN Scanner

preveni un eveniment cardiovascular („number needed to treat") şi cuantifică costurile şi beneficiile unei terapii [11].

Riscul relativ reprezintă riscul de apariţie a unei boli în grupul expus factorului de risc, raportat la riscul din grupul neexpus. Scăderea riscului relativ descrie în general beneficiile reducerii unui anumit factor de risc [11].

Riscul rezidual este cel care rămâne după controlul mono- sau multifactorial aplicat corect. Se poate identifica un risc rezidual pentru macroangiopatie şi unul pentru microangiopatie, care eventual se pot suprapune. În ambele cazuri poate fi vorba de factori necunoscuţi sau cunoscuţi, dar insuficient controlaţi.

I.1.3. Riscul pe termen lung (lifetime risk)

Acesta reprezintă riscul de apariţie a bolii cardiovasculare sau a DZ tip 2 pe parcursul vieţii unei persoane sau riscul de mortalitate datorat bolii curente în următorii 30 de ani. Poate fi evaluat cu ajutorul modelului Archimedes [12]. De exemplu, riscul pe termen lung de apariţie a diabetului zaharat la persoanele născute în anul 2000 în Statele Unite este de 32.8% pentru bărbaţi şi de 38.5% pentru femei [13].

Date din Framingham Heart Study, au arătat că [14]:

- Absenţa oricărui factor de risc la vârsta de 50 de ani se asociază cu cel mai redus risc pe termen lung pentru bolile cardiovasculare
- Prezenţa DZ la vârsta de 50 ani conferă cel mai crescut risc pe termen lung de apariţie a bolilor cardiovasculare, comparativ cu oricare alt factor de risc inclus în analiză
- Agregarea mai multor factori de risc la o persoană se asociază cu creşterea importantă a riscului pe termen lung

Aceste rezultate demonstrează importanţa estimării riscului global şi a iniţierii precoce a intervenţiilor terapeutice asupra tuturor factorilor de risc prezenţi la un moment dat.

I.1.4. Sindromul metabolic

Conform Grupului de Experţi al Federaţiei Internaţionale de Diabet (IDF), sindromul metabolic este definit ca o ***asociere de anomalii metabolice care conferă un risc crescut de apariţie a bolilor cardiovasculare*** [15]. Acestea sunt:

- distribuţia anormală a ţesutului adipos
- insulinorezistenţă cu sau fără hiperglicemie
- dislipidemia aterogenă caracterizată prin valori crescute ale trigliceridelor,

Scanned with OKEN Scanner

valori scăzute ale HDL colesterolului, particule de LDL colesterol mici şi dense
- hipertensiunea arterială
- statusul protrombotic
- statusul proinflamator

Această definiţie necesită următoarele comentarii:
- definiţia nu trebuie confundată cu criteriile de diagnostic care sunt menţionate în tabelul 14
- hiperglicemia, atunci când este prezentă, se va interpreta în cadrul conceptului de disglicemie. Acesta cuprinde orice valoare glicemică asociată cu creşterea riscului cardiovascular: glicemia bazală modificată (glicemia bazală ≥100 mg/dl şi ≤125 mg/dl), scăderea toleranţei la glucoză (glicemia la 2 ore post-încărcare cu glucoză ≥140 mg/dl şi ≤199 mg/dl), diabetul zaharat.

O altă definiţie a fost elaborată de National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [16]: sindromul metabolic reprezintă un ***factor de risc cardiovascular „multiplex"*** care cuprinde: dislipidemia aterogenă, hipertensiunea arterială, insulinorezistenţa cu sau fără intoleranţă la glucoză, statusul protrombotic şi statusul proinflamator.

Deosebit de important este faptul că această combinaţie de factori determină un risc cardiovascular mai crescut decât prezenţa izolată a factorilor tradiţionali: fumat, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat [16].

Trebuie reţinut că între diabetul zaharat şi sindromul metabolic există o relaţie strânsă:
- aproximativ o treime din persoanele cu sindrom metabolic au diabet zaharat [17]
- 80-95% din adulţii cu DZ tip 2 întrunesc criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic. Importanţa acestei asocieri rezultă în special din faptul că determină o creştere importantă a riscului de boală cardiovasculară [17]. Aceste date din literatură sunt confirmate de cele obţinute în studiul nostru în care prevalenţa sindromului metabolic la persoanele cu DZ tip 2 din evidenţa CDNBM Cluj-Napoca a fost de 84.5% [18]
- riscul cardiovascular crescut prezent la persoanele cu DZ/ hiperglicemie bazală se datorează în mai mare măsură coexistenţei sindromului metabolic, decât hiperglicemiei per se [19].

Scanned with OKEN Scanner

• riscul de apariție a bolii cardiovasculare și riscul de mortalitate de cauză cardiacă este mai mare la persoanele cu sindrom metabolic și diabet zaharat, comparativ cu cele cu sindrom metabolic, dar fără diabet [20, 21].

Asocierea frecventă a diabetului zaharat cu sindromul metabolic și augmentarea riscului cardiovascular în condițiile acestei asocieri sunt argumentele care stau la baza unei ipoteze recente care susține că ***DZ tip 2 reprezintă o formă severă a sindromului metabolic*** [22].

I.1.5. Riscul cardiometabolic

Riscul cardiometabolic (RCM) este definit ca totalitatea factorilor de risc care sunt asociați cu riscul cardiovascular și riscul pentru apariția DZ tip 2 [23].

Această definiție necesită unele comentarii:

• Pe ***plan structural***, RCM este suma factorilor de risc convenționali/ tradiționali (LDL colesterol crescut, HDL colesterol scăzut, disglicemie, hipertensiune arterială, fumat, vârstă, sex masculin) și a componentelor sindromului metabolic

• Pe ***plan funcțional***, acești factori de risc pot produce diabet zaharat tip 2 și boli cardiovasculare

• Pe ***plan clinic***, RCM este reprezentat de factorii de risc prezenți la o persoană, fie că sunt convenționali, fie că aparțin sindromului metabolic

• Pe ***plan evolutiv***, trebuie subliniat că RCM precede DZ tip 2 și bolile cardiovasculare, dar continuă și după apariția lor, contribuind la agravarea diabetului și a bolii cardiovasculare aterosclerotice

• Pe ***plan predictiv***, până în prezent nu există nici o ecuație, model sau program care să utilizeze toți factorii de risc cardiometabolic pentru a cuantifica riscul cardiovascular sau riscul diabetogen. În practică dispunem de următoarele posibilități:

  • Riscul cardiovascular poate fi cuantificat în populația generală și la cei cu DZ tip 1 prin diagramele de risc Framingham și SCORE, iar în cazul DZ tip 2 prin softul UKPDS

  • Riscul diabetogen este estimat prin diferite chestionare de risc sau cu ajutorul modelului Archimedes (detalii în capitolul IV.1.2). Programul Archimedes [24] oferă cea mai completă evaluare a riscului atât pe termen lung (30 de ani), cât și pe termen scurt.

  • Riscul cardiovascular al sindromului metabolic poate fi cuantificat prin

Scanned with OKEN Scanner

diagrama DESIR care însă trebuie validată pentru a putea fi aplicată în practică [25]

• Factorii riscului cardiometabolic care nu intră în cuantificarea riscului (IMC, circumferință abdominală, proteina C reactivă, istoric familial, istoric personal) vor fi evaluați în cadrul judecății clinice

I.1.6. Prevenția primară, secundară și terțiară

La persoanele cu diabet zaharat acțiunile preventive sunt [26]:

- Primare, vizând prevenirea diabetului de tip 2
- Secundare, care au ca obiectiv prevenirea complicațiilor cronice prin managementul diabetului zaharat
- Terțiare, referitoare la controlul complicațiilor

Cele trei categorii de acțiuni se referă de fapt la managementul riscului cardiometabolic în diferite perioade de evoluție (detalii în capitolul II.7).

I.2. Aspecte epidemiologice

Redăm în continuare câteva din cele mai relevante date statistice referitoare la epidemiologia riscului cardiovascular în diabetul zaharat:

- Bolile cardiovasculare sunt responsabile de aproximativ 50% din decese la persoanele cu DZ tip 1 și 2 [27]
- Rata mortalității de cauză cardiovasculară în rândul adulților cu diabet este de 2-4 ori mai mare decât în cazul celor fără diabet [27]
- În medie, persoanele cu DZ tip 2 au o durată de viață cu 5-10 ani mai redusă decât cele fără diabet, excesul de mortalitate datorându-se în principal bolilor cardiovasculare [27]
- Impactul DZ tip 1 asupra mortalității de cauză cardiovasculară este similar cu cel al DZ tip 2 [28]
- Persoanele cu DZ tip 1 cu vârste între 45-55 ani au un risc absolut de boală cardio-vasculară egal cu cel al persoanelor fără diabet cu 10-15 ani mai în vârstă [29].
- Analiza mortalității cardiovasculare la populația nondiabetică relevă scăderea sa în ultimele decenii în mai multe țări, în timp ce la persoanele cu diabet mortalitatea nu s-a modificat. Fenomenul este denumit „paradoxul diabet-risc cardiovascular" [30]
- Riscul pe termen lung (lifetime risk) pentru cardiopatia ischemică este de

Scanned with OKEN Scanner

67.1% la femeile cu diabet zaharat față de 38.0% la cele fără diabet. La bărbați datele sunt asemănătoare: 78.0% la cei cu diabet, față de 54.8% la cei fără diabet. Acest risc variază corelat cu indicele de masă corporală, fiind mai crescut la persoanele cu diabet și obezitate: 80% la femei și la 90% la bărbați [31]

- Persoanele cu diabet au un risc cel puțin dublu de infarct miocardic sau accident vascular cerebral, comparativ cu populația generală, aceste complicații fiind responsabile de 65% din decesele persoanelor cu diabet [27]
- Date provenind din Framingham Heart Study au arătat, încă de acum douăzeci de ani, că insuficiența cardiacă (IC) este de două ori mai frecventă la bărbații cu diabet și de cinci ori mai frecventă la femeile cu diabet având vârsta de 45-75 de ani, comparativ cu persoane de aceeași vârstă dar fără diabet zaharat [32]
- Într-un studiu cross-secțional efectuat la CDNBM Cluj Napoca s-a constatat că prevalența insuficienței cardiace la persoanele cu DZ tip 2 este de 18,5%, factorii de risc fiind cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, sindromul metabolic, arteriopatia cronică periferică, prezența obezității (IMC $\geq$ 30 kg/m^2) și rata de filtrare glomerulară < 60 mL/min/1.73 m^2 [33]
- Prediabetul, în special scăderea toleranței la glucoză, se asociază cu un risc crescut pentru apariția bolii cardiovasculare, independent de prezența altor factori de risc [34]
- Accidentele vasculare cerebrale sunt de 2 ori mai frecvente la cei cu diabet și hipertensiune arterială, decât la persoanele care nu au diabet, dar au hipertensiune [27]
- Persoanele cu diabet au un risc de 15-40 de ori mai mare pentru amputații ale membrelor inferioare, comparativ cu populația generală [27]
- Diabetul zaharat ca unic factor de risc prezent la o persoană are un impact mai puternic asupra mortalității cardiovasculare decât hipertensiunea, hipercolesterolemia sau fumatul. Datele provin din studiul MRFIT care a demonstrat astfel că din punct de vedere al riscului cardiovascular, prezența diabetului este echivalentă cu prezența a 2-3 factori de risc [35]
- O parte din excesul de risc cardiovascular din diabetul zaharat și prediabet se datorează asocierii cu alți factori de risc cardiovascular cum sunt: hipertensiunea arterială, LDL colesterolul crescut, HDL colesterolul scăzut și fumatul [27]
- Factorii de risc cardiovascular pot fi interpretați și în funcție de impactul pe care îl au în localizarea complicațiilor macrovasculare (tabelul 2) [36]

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2. Impactul factorilor de risc cardiovascular în localizarea complicațiilor macrovasculare din diabetul zaharat tip 2 [37]

Factor de risc	Boală coronariană	Accident vascular cerebral	Arteriopatie periferică
Hiperglicemie	+	++	+++
A1c	+	++	+++
Colesterol total	++	+	+
HDL colesterol	+++	++	(+)
Trigliceride	+++	++	(+)
Hipertensiunea arterială	(+)	++	(+)
Durata diabetului	+	+	+++
Scorul de calcificare arterială	+++	+	+++

• Prevalența factorilor de risc cardiovascular la persoanele nou diagnosticate cu diabet zaharat din România a fost evaluată în cadrul studiului EPIDIAB (EPIdemia of DIABetes in Romania) [38] (tabelul 3)

Tabelul 3. Prevalența principalilor factori de risc cardiovascular în momentul diagnosticării diabetului zaharat [38]

Factor de risc cardiovascular	DZ tip 1 (1.733 persoane)	DZ tip 2 (26.787 persoane)
Dislipidemie	2.78%	50.26%
Obezitate	20.80%	48.5%
Suprapondere	16.66%	33.80%
Hipertensiune arterială	8.80%	47.61%
Fumat	16.10%	21.25%

• Prevalența factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu diabet din evidența CDNBM Cluj este foarte crescută [18]:
  • Hipertensiune arterială: 83.8%
  • LDL colesterol>100 mg/dl: 79.01%
  • HDL colesterol<40 mg/dl: 62.12%
  • Trigliceride > 150 mg/dl: 44.7%
• Prezența diabetului zaharat determină creşterea ratei decesului în urma terapiei trombolitice postinfarct la 90% în cazul femeilor şi la 40% în cazul bărbaților [3].
• Aproximativ 25% din pacienții cu infarct miocardic au diabet, infarctul miocardic fiind tot mai frecvent considerat ca un echivalent de risc diabeto-

Scanned with OKEN Scanner

gen [39]
- Prevalența sindromului metabolic la persoanele cu DZ tip 1 variază între 8% și 39,4% [40, 41]
- Prezența sindromului metabolic determină dublarea riscului de boală cardiovasculară și de mortalitate de cauză cardiovasculară [42]
- O treime din persoanele cu sindrom metabolic prezintă risc crescut pentru apariția bolii coronariene (>20%) și jumătate din aceștia au un risc moderat (≥10%) [43]

O confirmare a acestor date statistice este făcută de un studiu de o excepțională importanță care a analizat prospectiv, pe o perioadă de 5 ani toți locuitorii din Danemarca cu vârsta peste 30 ani (3.3 milioane persoane) și care a demonstrat că ***persoanele cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2, cu vârsta peste 30 de ani, prezintă un risc cardiovascular comparabil cu cel al persoanelor fără diabet, dar care au în antecedente un infarct miocardic.*** Rezultatele au fost similare, indiferent de sex sau de tipul diabetului [44]. Una din cele mai importante concluzii desprinse din acest studiu este faptul că toți pacienții cu diabet zaharat cu vârsta peste 30 ani ar trebui să beneficieze de metode de profilaxie primară a bolilor cardiovasculare.

I.3. Costul riscului cardiovascular în diabetul zaharat

Costul estimat al diabetului în Statele Unite în anul 2007 a fost de 174 miliarde USD, 59% din aceste cheltuieli fiind datorate bolilor cardiovasculare, conform unei analize exhaustive publicată de ADA [45].

Aceste costuri imense ar putea fi reduse substanțial în condițiile aplicării la scară largă a activităților de prevenție a factorilor de risc cardiovascular, fapt demonstrat inițial de studiul CODE-2 și confirmat în ultimii ani de mai multe studii de analiză economică [46].

Un studiu publicat de R. Khan în august 2008 a demonstrat că aproximativ 78% din adulții americani ar trebui să beneficieze de minim o activitate de prevenție și că dacă pentru fiecare persoană s-ar preveni factorii de risc la care actualmente este expusă s-ar obține o reducere cu 63% a prevalenței infarctului miocardic și cu 31% a accidentelor vasculare cerebrale. Cele mai importante beneficii rezultă din tratamentul cu aspirină, controlul tensional în cazul persoanelor cu diabet, controlul prediabetului, scăderea în greutate la persoanele cu obezitate și reducerea LDL colesterolului la cei cu boală

Scanned with OKEN Scanner

coronariană [47]. Singura acțiune de prevenție „cost-saving" este abandonarea fumatului. Celelalte implică cheltuieli importante din partea sistemelor de sănătate publică, dar eficiența lor în ceea ce privește reducerea riscului cardiovascular este de necontestat, cu alte cuvinte sunt „life-saving".

O analiză post-hoc a studiului STENO-2 a demostrat de asemenea cost-eficiența intervenției multifactoriale intensive asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat tip 2, comparativ cu cea convențională [48].

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II
PATOGENEZA, RISCUL CARDIOVASCULAR ŞI ISTORIA NATURALĂ A DIABETULUI ZAHARAT

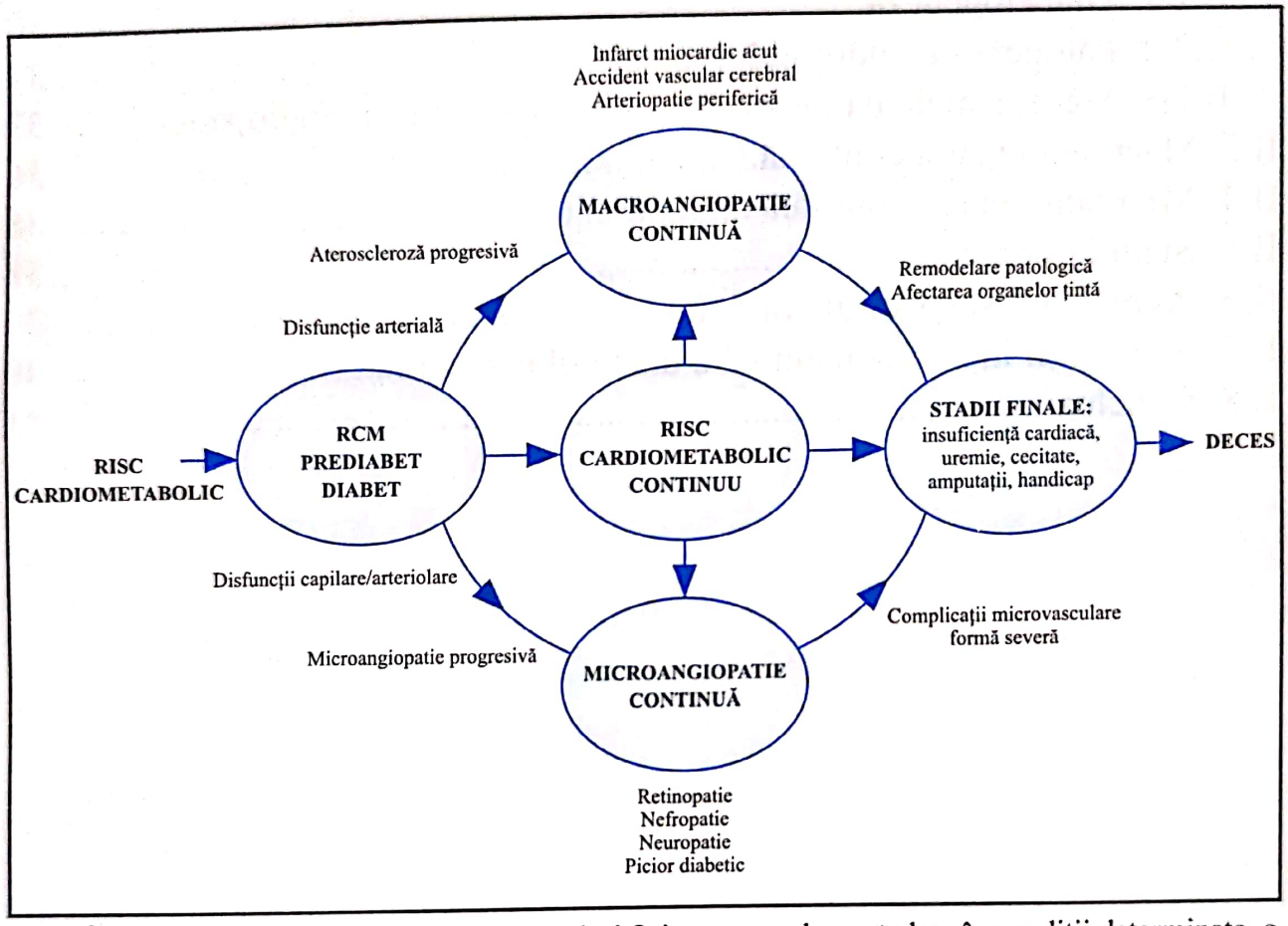
II.1. Diabetul zaharat: un spectru continuu..... 28
II.2. Riscul cardiometabolic continuu..... 29
II.2.1. Diabetogeneza..... 30
II.2.2. Patogeneza sindromului metabolic..... 31
II.2.3. Mecanismele patogenetice ale micro- şi macroangiopatiei..... 33
II.3. Macroangiopatia continuă..... 36
II.4. Microangiopatia continuă..... 38
II.5. Stadiile finale..... 38
II.6. Prediabetul şi spectrul continuu..... 39
II.7. Intervenţii în istoria naturală a diabetului zaharat..... 40
II.8. Concluzii..... 41

Scanned with OKEN Scanner

II.1. Diabetul zaharat: un spectru continuu

Istoria naturală a diabetului zaharat tip 2 este un ***spectru continuu*** (figura 1).

Figura 1. Diabetul zaharat un spectru continuu [Hâncu N, Niță C, Roman G, Bala C. Type 2 diabetes: a continuum spectrum. Maedica, In Press]



*- ***SPÉCTRU***, spectre, s.n. 1. Ansamblu de valori fizice pe care le poate lua, în condiții determinate, o mărime dată. 2. Figurativ- Ceea ce produce îngrijorare, spaimă; pericol iminent [49].

Spectrul este alcătuit din trei componente principale:

- Riscul cardiometabolic
- Macroangiopatia sau complicațiile macrovasculare aterosclerotice
- Microangiopatia sau complicațiile microvasculare, cu modificările tisulare specifice

Componentele spectrului ***operează continuu***. La început sunt prezenți doar factorii de risc cardiometabolic care vor genera treptat apariția **prediabetului**, concomitent cu apariția complicațiilor **macrovasculare** și **microvasculare**. În momentul apariției **diabetului zaharat tip 2** ele sunt deja prezente

Scanned with OKEN Scanner

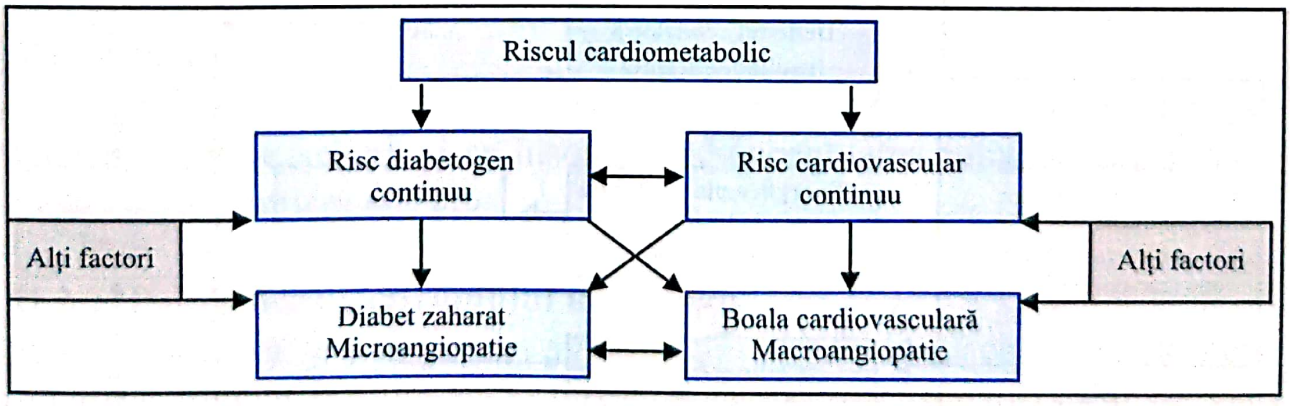
la o mare parte din persoane. Ulterior, sub influența riscului cardiometabolic continuă atât diabetogeneza (accentuarea deficitului insulinosecretor şi a insulinorezistenței), cât şi agravarea complicațiilor macro- şi microvasculare, ajungându-se la stadiile lor finale şi la decesul implacabil. Intervenind în diferite stadii ale celor trei componente, progresia lor poate fi oprită sau încetinită. Numeroase studii clinice intervenționale bazate în special pe controlul tensional, lipidic şi glicemic, au demonstrat că incidența evenimentelor clinice micro-/macrovasculare poate fi redusă, îndepărtând astfel fatalismul stadiilor finale. Chiar evoluția prediabetului spre diabet poate fi influențată după cum au arătat studiile de prevenție a diabetului zaharat [50-55].

În diabetul zaharat tip 1, faza de prediabet este mai puțin conturată, iar diabetogeneza are anumite mecanisme particulare. Certă este însă geneza cu caracter continuu a complicațiilor macro- şi microvasculare, corelată cu gradul controlului glicemic şi cu durata bolii.

II.2. Riscul cardiometabolic continuu

Conform definiției, riscul cardiometabolic cuprinde factorii de risc convenționali şi sindromul metabolic, având două funcții majore: diabetogeneza şi aterogeneza, după cum este prezentat în figura 2.

Figura 2. Diabetogeneza şi aterogeneza induse de riscul cardiometabolic [Hâncu N, Niță C, Roman G, Bala C. Type 2 diabetes: a continuum spectrum. Maedica, In Press]



Diabetogeneza are ca finalitate diabetul zaharat cu microangiopatia specifică. Aterogeneza reprezintă acțiunea factorilor de risc cardiovascular ce produc macroangiopatie şi boală cardiovasculară aterosclerotică.

Scanned with OKEN Scanner

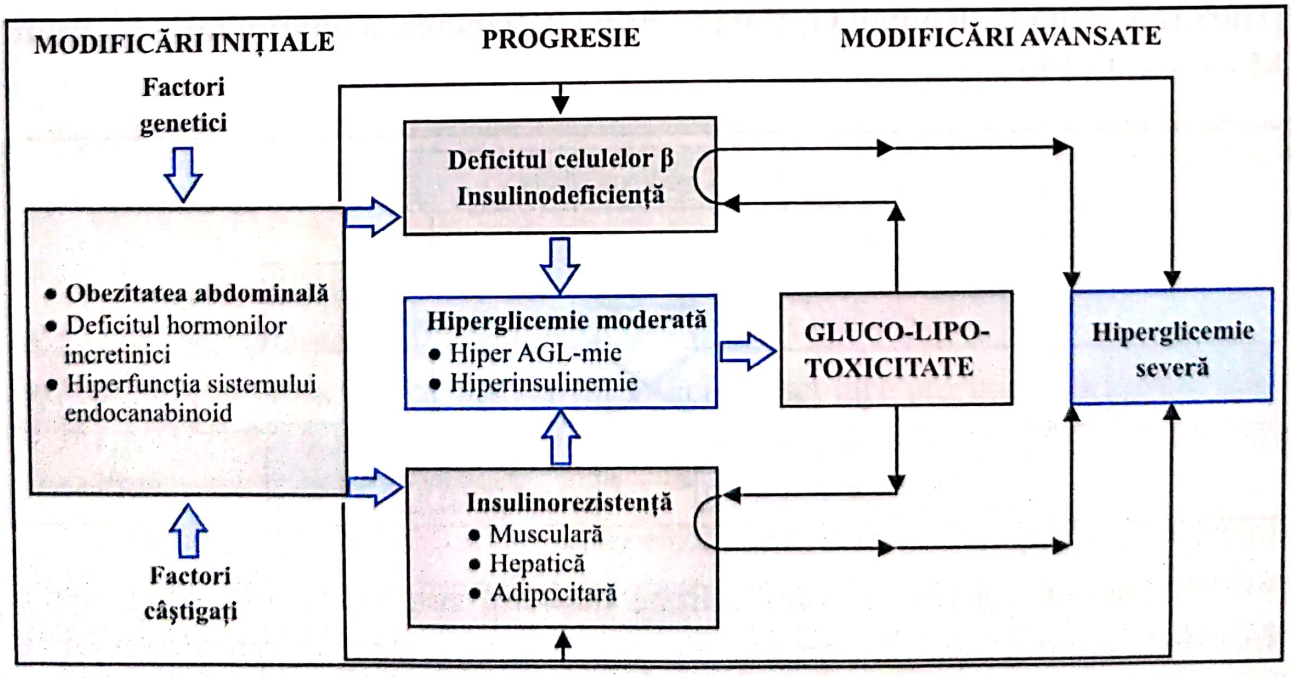
Mecanismele diabetogenezei şi ale aterogenezei sunt complexe şi corelate. Aceiaşi factori de risc induc diabetul zaharat cu microangiopatia şi aterogeneza cu macroangiopatia. Complexitatea este dată şi de influenţa reciprocă dintre micro- şi macroangiopatie [56].

Vom prezenta în continuare aspectele esenţiale ale:

- Diabetogenezei, reprezentată de hiperglicemia progresivă
- Patogenezei sindromului metabolic
- Patogenezei macroangiopatiei şi microangiopatiei, subliniind rolul stresului oxidativ, disfuncţiei endoteliale şi al stării inflamatorii

II.2.1. Diabetogeneza este un proces continuu şi progresiv care precede cu mulţi ani diagnosticul diabetului zaharat de tip 2. Se caracterizează în esenţă prin insulinorezistenţă şi disfuncţie beta-celulară. Acestea produc treptat creşterea glicemiei, la început sub formă de prediabet (glicemie bazală modificată şi/sau scăderea toleranţei la glucoză) care se converteşte în 25% din cazuri în diabet zaharat tip 2. Dinamica modificărilor patogenetice, deşi foarte complexă este redată schematic în figura 3 [57].

Figura 3. Dinamica principalelor secvenţe patogenetice din diabetul zaharat tip 2 [57]



AGL - acizi graşi liberi

Scanned with OKEN Scanner

Modificările inițiale

Pe fondul unei ***predispoziții genetice*** poligenice, apar ***factori câștigați*** cum sunt alimentația hipercalorică și sedentarismul. Se produce o ***acumulare de țesut adipos ectopic și disfuncțional***, în special intra-abdominal (obezitate viscerală), dar și în alte regiuni (ficat, mușchi, pancreas). Disfuncționalitatea țesutului adipos se referă la capacitatea sa de a produce un exces de adipokine proinflamatorii și acizi grași liberi (AGL), concomitent cu scăderea producției de adiponectină. Apar astfel ***inflamația cronică subclinică și stresul oxidativ***, ambele fiind prodiabetogene și proaterogene. Tot în acest sens acționează și ***sistemul endocanabinoid hiperactivat*** prin acumulările inițiale de țesut adipos [57]. Consecințele sunt inducerea ***insulinorezistenței*** și ***disfuncția beta celulară, apariția dislipidemiei aterogene, a modificărilor protrombotice și a hipertensiunii arteriale***. Disfuncția β-celulară se referă la faptul că inițial celula β caută să compenseze insulinorezistența secretând mai multă insulină, ceea ce explică hiperinsulinismul. Ulterior survine epuizarea secreției β celulare și deci apariția hipoinsulinismului.

Progresia patogenetică

Ca urmare a insulinorezistenței și a deficitului β-celular cu scăderea secreției de insulină, apar hiperglicemia moderată și hiperAGL-mia care accentuează atât deficitul secreției de insulină din celulele β, cât și insulinorezistența, în special în mușchi și ficat. În felul acesta hiperglicemia se agravează sub forma unui cerc vicios în care "hiperglicemia induce hiperglicemie". Fenomenele sunt denumite ***glucotoxicitate*** și ***lipotoxicitate*** [57].

Modificările avansate

Prin persistența modificărilor inițiale și a gluco-lipotoxicității, hiperglicemia devine severă și se însoțește de accentuarea tuturor modificărilor metabolice descrise.

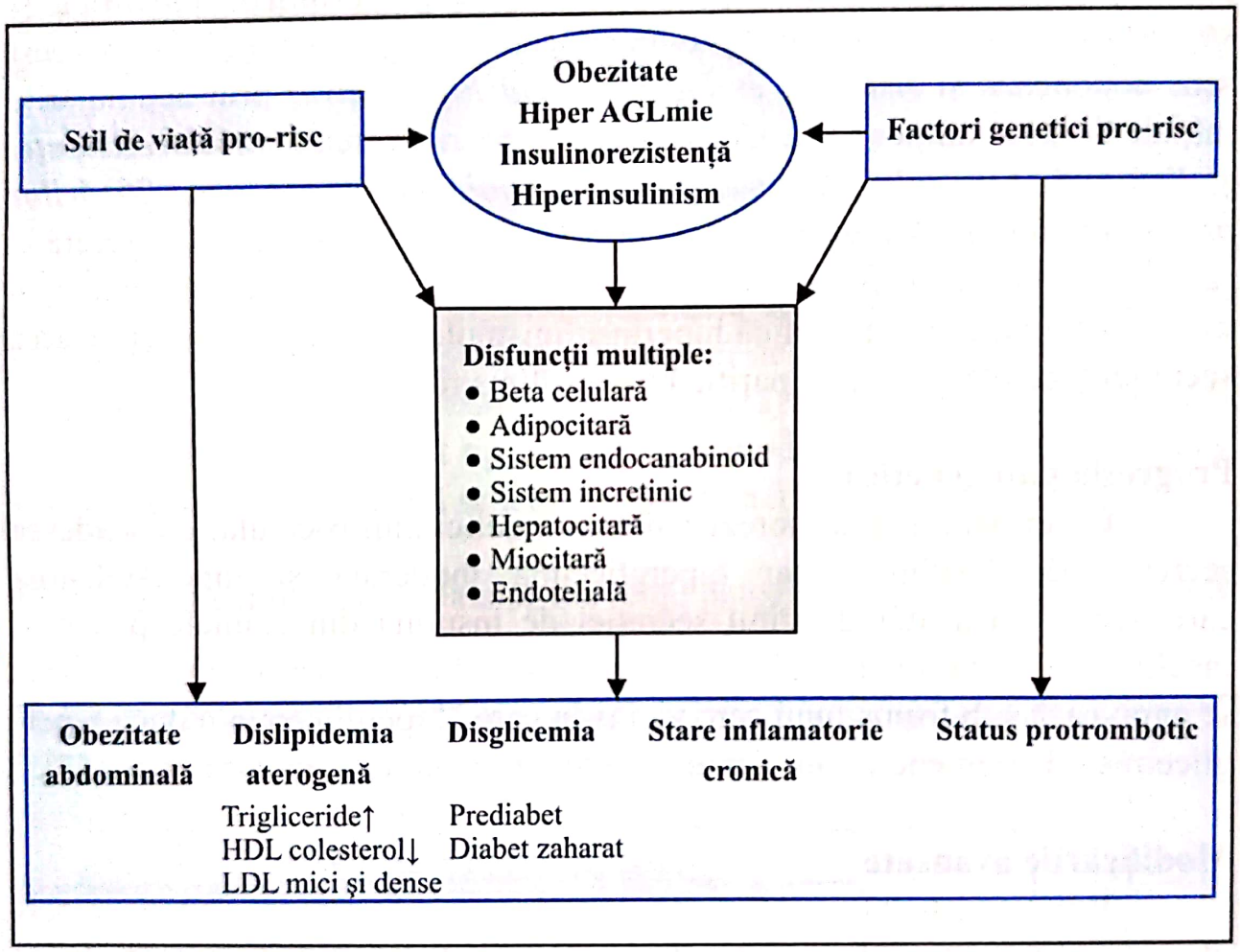
II.2.2. Patogeneza sindromului metabolic

Referitor la patogeneza sindromului metabolic și corelația cu ateroscleroza, trebuie menționată contribuția factorilor câștigați (stilul de viață pro-risc) și genetici care induc insulinorezistență/ hiperinsulinism, precum și disfuncția multor căi metabolico-funcționale. La rândul lor ele contribuie la geneza componentelor sindromului metabolic (figura 4):

Scanned with OKEN Scanner

- Obezitatea abdominală cu acumulare de țesut adipos ectopic și disfuncțional
- Disglicemia
- Hipertensiunea arterială
- Dislipidemia aterogenă
- Statusul proinflamator și protrombotic

Figura 4. Patogeneza sindromului metabolic și corelația cu aterogeneza



Obezitatea abdominală se însoțește de depunerea ectopică de țesut adipos în mușchi, pancreas, ficat, pericard și perivascular. Aceste depozite se caracterizează prin adipocite disfuncționale care contribuie atât la rezistența la insulină și diabetogeneză, cât și la aterogeneză. Mecanismele sunt reprezentate de [58]:

- Creșterea secreției de AGL, rezistină, TNFα, angiotensinogen
- Scăderea secreției de adiponectină

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea secreţiei de angiotensinogen induce activarea locală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron care în continuare are multiple efecte aterogene, unul din mecanismele implicate fiind hipertensiunea arterială.

Rezistenţa la insulină se însoţeşte de hiperinsulinism compensator pe planul homeostaziei glicemice. La nivel vascular însă, insulinorezistenţa se manifestă prin disfuncţie endotelială cu pierderea efectelor fiziologice ale insulinei: vasodilatator, antiinflamator, antiaterogen.

Adiponectina are rol antidiabetogen şi antiaterogen direct prin multiple mecanisme. Scăderea secreţiei sale de către adipocitele disfuncţionale va stimula deci insulinorezistenţa şi aterogeneza [58].

Un rol deosebit se acordă stării inflamatorii subclinice, reprezentate în special de creşterea proteinei C reactive care este prezentă în toate etapele aterogenezei şi ale manifestărilor sale clinice.

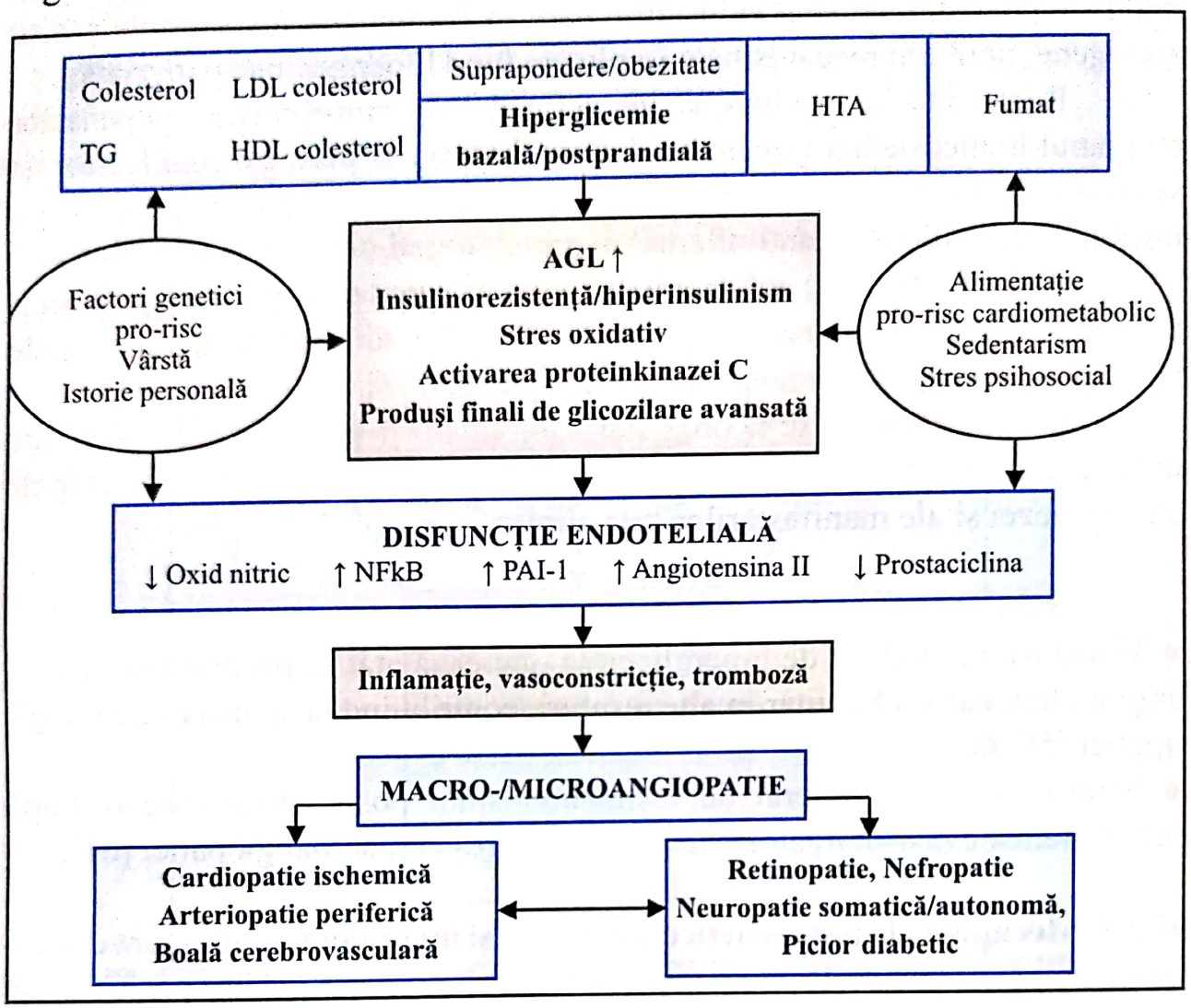
Subliniem faptul că:

- Mecanismele induse de hiperglicemie operează atât în producerea macroangiopatiei, cât şi ubicuitar în alte ţesuturi, contribuind la apariţia microangiopatiei [59, 60]
- Stresul oxidativ generat de dismetabolismul postprandial este o etapă patogenetică cvasi-obligatorie în geneza micro- şi macroangiopatiei [61].

II.2.3. Mecanismele patogenetice ale micro- şi macroangiopatiei sunt extrem de complexe, cu multiple interacţiuni de la nivel moleculo-celular, până la nivel vasculo-organic. În figura 5 prezentăm doar secvenţele principale.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 5. Principalele căi de producere a micro- şi macroangiopatiei diabetice



Legendă: TG-trigliceride, NFkB- factorul nuclear kB, PAI-1- inhibitorului activatorului plachetar, AGL- acizi graşi liberi,

Principalii factori de risc operanți sunt hipercolesterolemia, hiperLDL-colesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoHDL-mia, hiperglicemia, inclusiv hiperglicemia postprandială, hipertensiunea arterială, fumatul. Obezitatea/ supraponderea agregă o serie de factori de risc sub forma sindromului metabolic. Toți aceştia induc un complex patogenetic caracterizat prin:

- Hiperproducție de acizi graşi liberi care contribuie la creşterea insulinorezistenței şi hiperinsulinism
- Stres oxidativ
- Activarea proteinkinazei C
- Acumulare de produşi finali de glicozilare avansată

Scanned with OKEN Scanner

Acest complex produce disfuncție endotelială caracterizată în special prin:

- Scăderea oxidului nitric
- Creşterea angiotensinei II
- Hiperactivarea factorului nuclear kB
- Creşterea inhibitorului activatorului plachetar (PAI-1)
- Scăderea prostaciclinei

Consecutiv disfuncției endoteliale apar: vasoconstricția, inflamația şi tromboza, elemente patogenetice esențiale în producerea aterogenezei/ macroangiopatiei şi a microangiopatiei care sunt progresive şi ubicuitare, cu următoarele manifestări clinice:

- Boala cardiovasculară aterosclerotică (cardiopatia ischemică, arteriopatia periferică, boala cerebrovasculară)
- Manifestările clinice ale microangiopatiei: retinopatia, nefropatia, neuropatia somatică şi autonomă, piciorul diabetic (care au un determinism multifactorial).

Precizăm că întotdeauna complexul patogenetic este influențat de factori genetici, vârstă, istoria personală sau de anumite componente ale stilului de viață:

- Alimentație pro-risc: aterogenă, obezogenă, bogată în sare şi produşi avansați de glicozilare [62, 63]
- Sedentarism şi scăderea capacității de antrenament fizic
- Stres psihosocial şi depresie

O parte din acest angrenaj patogenetic activează predominant în producerea macroangiopatiei, o altă parte intervenind în inducerea microangiopatiei. O serie de factori de risc sunt oarecum specifici pentru manifestările clinice ale micro- sau macroangiopatiei.

În producerea micro- şi macroangiopatiei, un rol tot mai mult recunoscut este cel al **dismetabolismului postprandial**, caracterizat prin:

- Hiperglicemie şi hipertrigliceridemie ample şi prelungite
- Stres oxidativ şi disfuncție endotelială
- Tromboză şi inflamație

Dismetabolismul postprandial are o semnificație deosebită, având în vedere că în stilul de viață modern caracterizat prin mese frecvente, hipercalorice şi sedentarism, starea postprandială, prin suprapuneri succesive, devine aproape continuă. Aterogeneza ca fenomen postprandial a fost descrisă încă

Scanned with OKEN Scanner

din 1970 de către Zilversmit [64], iar evidențele actuale susțin rolul de factor de risc cardiovascular independent al hiperglicemiei postprandiale [65].

Din analiza mecanismelor diabetogene, aterogene şi de producere a complicațiilor micro- şi macrovasculare se înțelege rolul important care se atribuie ***disfuncției endoteliale***. Determinismul său este multifactorial, iar consecințele sale sunt multiple. Din acest motiv se consideră că disfuncția endotelială este „riscul factorilor de risc" [66].

În concluzie:
- Riscul cardiovascular este o parte funcțională a riscului cardiometabolic, asociat cu aterogeneza şi ateroscleroza/ macroangiopatia progresivă. El este strâns corelat cu riscul diabetogen şi cu microangiopatia progresivă, ceea ce impune ca în practica diabetologică riscul cardiovascular şi riscul cardiometabolic să fie considerate unitar.
- Diabetogeneza are multe particularități în diabetul zaharat tip 1. Datele prezentate de noi se referă cu precădere la DZ tip 2, deoarece aici se manifestă predominant riscul cardiovascular.
- Riscul cardiometabolic în DZ tip 1 este fără îndoială prezent, aşa cum este redat în capitolul I.2, dar continuitatea şi agresivitatea lui sunt diferite de cele din DZ tip 2.

II.3. Macroangiopatia continuă

Disfuncția arterială este precursorul leziunilor aterosclerotice incipiente care ulterior, sub influența factorilor de risc cardiometabolic, îşi continuă evoluția, succesiunea evenimentelor fiind: formarea plăcii aterosclerotice → creşterea ei → placa vulnerabilă → ruptura plăcii → tromboză → eveniment clinic major.

Vulnerabilitatea plăcii este consecința „sângelui vulnerabil" (dislipidemie, hiperglicemie, inflamație, hiperagregabilitate plachetară etc) ce apare la o „persoană vulnerabilă" datorită diabetului zaharat, totul având loc pe fondul unui „miocard vulnerabil".

La persoanele cu diabet zaharat caracteristică este evoluția rapidă şi caracterul difuz al aterosclerozei.

O parte din angiopatiile aterosclerotice au corespondent clinic, dar

Scanned with OKEN Scanner

ateroscleroza subclinică asimptomatică este mai frecventă decât la persoanele fără diabet zaharat. Evenimentele cardiovasculare: sindroamele coronariene acute, accidentele vasculare cerebrale, arteriopatiile periferice evoluează cu un tablou clinic sever, urmat de remodelare patologică şi afectarea organelor ţintă. Prognosticul post-revascularizare este rezervat deoarece la persoanele cu diabet zaharat restenozările sunt mult mai frecvente şi rapide [67]. De asemenea, evoluţia şi prognosticul insuficienţei cardiace sunt mai severe la persoanele cu DZ tip 2, comparativ cu populaţia generală [33].

Referitor la ***semnificaţia aterosclerozei subclinice*** trebuie subliniată importanţa studiilor recente şi a recomandărilor ce rezultă din ele [68-70]:

- Ateroscleroza subclinică (îngroşarea intima-media, plăcile aortice, calcificarea coronariană, scăderea indicelui gambă-braţ) este puternic corelată cu viitoarele evenimente cardiovasculare, independent de factorii de risc cardiovascular convenţionali.
- Detectarea ei ar fi foarte importantă deoarece ar indica o intervenţie extrem de agresivă asupra factorilor de risc, prin optimizarea stilului de viaţă şi în special prin statinoterapie, independent de riscul cardiovascular global.
- Efectul benefic al statinelor asupra evoluţiei aterosclerozei subclinice a fost demonstrat prin numeroase trialuri clinice randomizate controlate
- Sindromul metabolic şi DZ tip 2 sunt independent asociate cu ateroscleroza, după cum s-a demonstrat prin analiza a plăcilor aortice abdominale (prin rezonanţă magnetică nucleară - RMN) şi a calciului arterial coronarian (prin tomografie computerizată cu flux de electroni - EBCT) [71]
- Cea mai mare prevalenţă a aterosclerozei se înregistrează în cazul prezenţei simultane a diabetului zaharat şi a sindromului metabolic [71]
- Din punct de vedere practic aceste date sunt importante deoarece [71]
  - Riscul cardiovascular la persoane cu sindrom metabolic, dar fără diabet trebuie abordat cu aceeaşi intensitate ca în cazul celor cu diabet zaharat, dar fără sindrom metabolic
  - Asocierea diabetului zaharat cu sindromul metabolic trebuie considerată ca o situaţie specială „la mare risc", necesitând cele mai agresive intervenţii.

Trebuie precizat că evidenţierea aterosclerozei clinice într-un teritoriu este constant însoţită şi de alte localizări. Referirea vizează în special relaţia accident vascular-cardiopatie ischemică sau arteriopatie periferică-cardiopatie ischemică. În acest sens accidentul vascular cerebral este considerat ca un

Scanned with OKEN Scanner

echivalent de risc coronarian [72].

Tabloul clinic al bolii cardiovasculare aterosclerotice în diabetul zaharat este datorat persistenței și agresivității factorilor de risc cardiometabolic din care un rol deosebit de important revine hiperglicemiei, dar și asocierii microangiopatiei ubicuitare.

II.4. Microangiopatia continuă

Riscul cardiometabolic induce disfuncția capilaro-arteriolară care este precursorul microangiopatiei. Ea are o evoluție rapidă și o distribuție ubicuitară, determinând apariția complicațiilor microangiopatice: nefropatie, retinopatie, neuropatie după aproximativ 5 ani de la debutul clinic al DZ tip 1. În diabetul zaharat tip 2 ele se evidențiază la 30-50% din pacienți în momentul depistării diabetului zaharat. Evoluția lor spre formele severe este oarecum firească în lipsa controlului multifactorial. La geneza neuropatiei contribuie și microangiopatia „vasa nervorum", în timp ce leziunile complexe de la nivelul piciorului au un determinism complex: micro-/ macrovascular, neurologic și infecțios. Factorii genetici incomplet elucidați au rol predispozant sau protector în geneza microangiopatiei.

În ultimii ani s-au acumulat evidențe referitoare la rolul microangiopatiei în aterogeneza din diabetul zaharat [73]. Se consideră că neovascularizația „vasa vasorum" datorată inflamației participă la creșterea plăcii aterosclerotice, la apariția hemoragiilor în interiorul plăcii și la ruptura acesteia cu apariția consecutivă a trombozei coronariene. Triggerul este reprezentat de hiperglicemie.

II.5. Stadiile finale

Stadiile finale reprezintă cumulul factorilor de risc cardiometabolic, microangiopatiei și macroangiopatiei care produc insuficiențe ireversibile de organ (insuficiență cardiacă, renală) și handicapuri majore (cecitate, amputații, plegie). Decesul se produce deci prin mecanisme multiple.

Scanned with OKEN Scanner

II.6. Prediabetul şi spectrul continuu

- Prediabetul este definit prin prezența glicemiei bazale modificate şi/sau a scăderii toleranței la glucoză [74]. El precede diabetul zaharat tip 2. Starea similară din DZ tip 1 este în momentul actual controversată.
- Din punct de vedere patogenetic se caracterizează prin insulinorezistență şi disfuncție beta-celulară. Evoluția spre DZ tip 2 se produce în 25% din cazuri, 50% rămân în stadiul de prediabet, iar 25% revin la normal [75]
- Prevenirea DZ tip 2 prin optimizarea stilului de viață şi/sau farmacoterapie la persoanele cu prediabet este posibilă [74]
- În spectrul continuu al diabetului se consideră că riscul cardiometabolic este prezent încă înainte de prediabet şi se accentuează progresiv odată cu apariția prediabetului. Acest fenomen explică prezența frecventă a micro- şi macroangiopatiei încă din acest stadiu al spectrului
- În momentul debutului clinic al DZ tip 2, adică în momentul diagnosticului, prevalența crescută a complicațiilor micro- şi macrovasculare impune întrebarea: „pentru cine a bătut ceasul: pentru riscul cardiovascular sau pentru diabet?". Răspunsul ar fi: pentru ambele [76]
- Pe baza acestor date, experții internaționali fac umătoarele recomandări [74, 77]:
  - Screening-ul prediabetului este foarte util, în special la persoanele cu risc crescut, adică cei cu: obezitate abdominală, istoric personal de boală cardiovasculară sau istoric familial de diabet zaharat tip 2.
  - Screening-ul prediabetului se realizează prin determinarea glicemiei bazale şi a glicemiei la 2 ore după TTGO
  - El va fi însoțit de identificarea riscului cardiometabolic şi de screening-ul complicațiilor micro- şi macrovasculare
  - Controlul multifactorial, precoce şi intensiv trebuie realizat la toate persoanele cu prediabet
- Până în prezent s-au efectuat unele studii intervenționale care au demonstrat că odată cu prevenirea DZ tip 2 se ameliorează riscul cardiometabolic, boala cardiovasculară şi microangiopatia [78].
- Având în vedere că pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică au un mare risc pentru DZ tip 2, la aceştia se recomandă efectuarea screeningului pentru prediabet/DZ, sindrom metabolic, urmate de optimizarea stilului de viață şi eventual farmacoterapie [77]. În mod deosebit se consideră că un beneficiu major rezultă din controlul ponderal [79].

Scanned with OKEN Scanner

Prediabetul este o componentă importantă a modelului „diabetul zaharat tip 2 - un spectru continuu"

II.7. Intervenții în istoria naturală a diabetului zaharat

Continuitatea spectrului din diabetul zaharat poate fi întreruptă sau încetinită, fapt demonstrat de studiile intervenționale efectuate la diferite nivele ale celor trei componente (figura 6).

- Prevenirea DZ tip 2 la persoanele cu prediabet a fost realizată prin optimizarea stilului de viață și/sau farmacoterapie [50-55]
- Controlul monofactorial al riscului cardiometabolic a produs o scădere a evenimentelor cardiovasculare cu 25-35%, atât în prevenția primară, cât mai ales în cea secundară. Aceasta s-a realizat prin controlul glicemic, tensional, lipidic, plachetar.
- Singurul studiu de intervenție multifactorială și intensivă, STENO-2 [48, 80], a demonstrat reducerea evenimentelor micro- și macrovasculare cu aproximativ 50% la persoanele cu DZ tip 2 și risc crescut
- Tratamentul corect al bolii cardiovasculare aterosclerotice, cât și o reabilitare intensivă, reduc incidența stadiilor finale
- Formele clinice ale microangiopatiei diabetice sunt și ele influențate de:
  - Controlul glicemic, tensional, lipidic și plachetar
  - Tratamentul specific al retinopatiei, nefropatiei sau neuropatiei

În figura 6 redăm posibilitățile de intervenție în spectrul diabetic. Modularea continuității, eventual chiar discontinuitatea, pot fi obținute prin ***controlul multifactorial, intensiv și precoce (MIP)***, aplicat în diferite stadii ale diabetogenezei, micro- și macroangiopatiei progresive. În felul acesta se realizează:

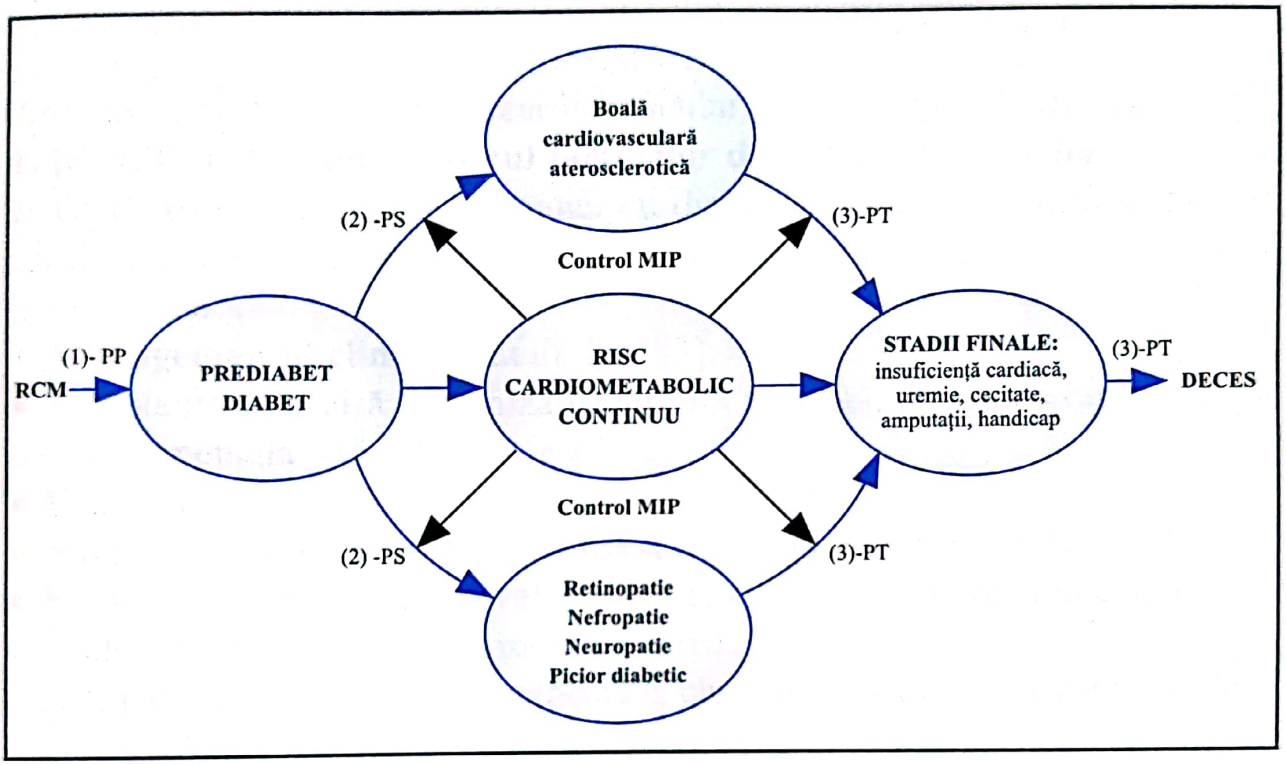
- Profilaxia primară: prevenirea DZ tip 2 (secvența 1)
- Profilaxia secundară: prevenirea bolii cardiovasculare aterosclerotice și a complicațiilor microvasculare (secvența 2)
- Profilaxia terțiară: controlul complicațiilor, inclusiv al stadiilor finale (secvența 3)

Precizăm că în contextul complicațiilor cronice se folosesc și ***tratamente specifice***. Ele se referă la intervențiile pentru boala cardiovasculară aterosclerotică (ex. revascularizarea), pentru formele moderate de microan-

Scanned with OKEN Scanner

giopatie (ex. fotocoagularea laser) sau la terapia stadiilor finale (ex. dializă, transplant renal, protezare).

Figura 6. Posibilități de intervenție în spectrul continuu din diabetul zaharat (explicații în text) [Hâncu N, Niță C, Roman G, Bala C. Type 2 diabetes: a continuum spectrum. Maedica, In Press]



Legendă: MIP-multifactorial, intensiv, precoce; PP-prevenție primară, PS-prevenție secundară,PT-prevenție terțiară RCM-risc cardiometabolic

II.8. Concluzii

Modelul „Diabetul zaharat - un spectru continuu" a fost inspirat de conceptul lui Dzau: „cardiovascular continuum" enunțat în 1991 [81]. Validarea lui a fost confirmată în 2006 prin cumularea evidențelor ce au demonstrat posibilitatea modulării continuității [82].

Aplicarea conceptului lui Dzau în diabetul zaharat sub forma „spectrului continuu" este bazată pe:

- Prezența riscului cardiometabolic care, operând continuu, participă la diabetogeneză, inducând micro- şi macroangiopatie
- Evoluția progresivă şi continuă a micro- şi macroangiopatiei spre stadiile

Scanned with OKEN Scanner

finale în lipsa tratamentului corespunzător

- Posibilitatea de a influența evoluția spectrului prin intervenția multifactorială, intensivă, precoce și prin tratamente specifice.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III
ABORDAREA PRACTICĂ A RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PERSOANELE CU DIABET ZAHARAT

Abordarea în practică a riscului cardiovascular este una din cele mai importante acţiuni care vizează persoanele cu diabet zaharat tip 1, tip 2 sau prediabet.

Abordarea practică a riscului cardiovascular din DZ cuprinde (figura 7):

1. Identificarea şi diagnosticul factorilor de risc cardiovascular

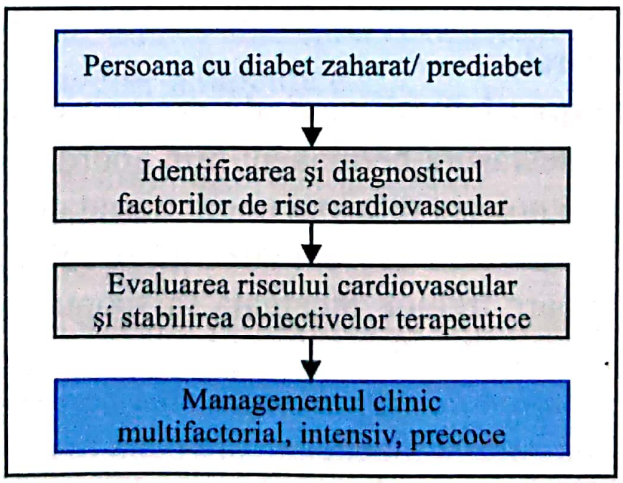
2. Evaluarea completă a persoanei cu diabet zaharat, cuantificarea riscului cardiovascular şi stratificarea lui, în scopul stabilirii obiectivelor medicale şi psihosociale

3. Managementul clinic, alcătuit din [83]:

- **Terapia propriu-zisă**: optimizarea stilului de viaţă, farmacoterapie, terapie comportamentală
- **Educaţia terapeutică**
- **Monitorizarea efectelor terapeutice şi a întregii evoluţii clinice**
- **Evaluarea realizării obiectivelor stabilite** - în funcţie de rezultate se vor reconsidera terapia, educaţia şi monitorizarea

Aceste patru elemente ale managementului clinic se regăsesc în acronimul TEME.

Figura 7. Abordarea practică a riscului cardiovascular din diabetul zaharat



Un management clinic optim al riscului cardiovascular în diabet trebuie să fie ***multifactorial, intensiv şi precoce (MIP)***. Acesta se realizează prin

Scanned with OKEN Scanner

metode multiple, fiind vizate ***obiective multiple***. Principalele etape ale managementului clinic în abordarea riscului cardiovascular din diabetul zaharat sunt redate în tabelul 4.

Tabelul 4. Managementul clinic multifactorial, intensiv, precoce

OBIECTIVE MULTIPLE / METODE MULTIPLE	Glicemia bazală postprandială A1c	IMC CA	TA	Col TG HDL LDL	Control plachetar
Optimizarea stilului de viață					
• Dieta anti-risc →					
• Exercițiu fizic moderat, zilnic →					
• Abandonarea fumatului/menținerea statusului de nefumător →					
Farmacoterapie →					
Educație terapeutică →					
Monitorizare multifactorială, curentă					
• Automonitorizare →					
• Monitorizare convențională →					
Evaluarea riscului cardiovascular global la 3-6 luni →					

Optimizarea stilului de viață prin dieta anti-risc, exercițiu fizic moderat zilnic şi abandonarea fumatului/menținerea statusului de nefumător este obligatorie pentru controlul tuturor factorilor de risc vizați de managementul clinic: hiperglicemie, hipertensiune arterială, obezitate, dislipidemie, control plachetar.

Farmacoterapia reprezintă de asemenea o metodă obligatorie pentru controlul glicemic, tensional, lipidic şi plachetar, fiind adesea necesară şi pentru controlul ponderal.

Educația terapeutică va cuprinde noțiuni specifice pentru fiecare factor de risc şi se va desfăşura permanent prin abordarea la fiecare întâlnire cu medicul a unei teme noi sau reluarea unora discutate anterior.

Monitorizarea multifactorială curentă se referă la două aspecte:

- *Automonitorizarea* care trebuie efectuată în scopul atingerii obiectivelor glicemice, tensionale şi ponderale
- *Monitorizarea convențională* care se va efectua periodic pentru toți factorii de risc, cu excepția controlului plachetar care până în acest moment nu poate fi monitorizat în practica curentă

Evaluarea riscului cardiovascular global implică evaluarea tuturor componentelor sale la intervale de 3-6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV
IDENTIFICAREA ŞI DIAGNOSTICUL FACTORILOR DE RISC, EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR, STABILIREA OBIECTIVELOR MANAGEMENTULUI CLINIC

IV.1. Identificarea şi diagnosticul factorilor de risc..... 46
IV.1.1. Anamneza şi screening-ul stilului de viaţă pro-risc..... 46
IV.1.2. Screening-ul şi diagnosticul diabetului zaharat/ prediabetului.... 48
IV.1.3 Screening-ul şi diagnosticul hipertensiunii arteriale 50
IV.1.4. Screening-ul şi diagnosticul dislipidemiei..... 52
IV.1.5. Screening-ul şi diagnosticul supraponderii/obezităţii..... 53
IV.1.6. Screening-ul şi diagnosticul sindromului metabolic..... 57
IV.1.7. Screening-ul pentru depistarea bolii cardiovasculare asimptomatice la persoanele cu diabet zaharat..... 59
IV.1.8. Screening-ul complicaţiilor cronice ale diabetului zaharat..... 63
IV.1.9 Screening-ul şi diagnosticul pentru apneea de somn..... 66
IV.2. Evaluarea/cuantificarea riscului cardiovascular..... 67
IV.2.1. Scorul Framingham..... 67
IV.2.2. Diagramele SCORE..... 68
IV.2.3. Softul UKPDS..... 68
IV.2.4. Modelul Archimedes..... 69
IV.2.5. Alte metode de cuantificare a riscului cardiovascular..... 70
IV.2.6. Alte condiţii asociate cu riscul cardiovascular..... 70
IV.2.7. Concluzii..... 72
IV.3. Stabilirea obiectivelor terapeutice..... 72
IV.3.1. Controlul glicemic..... 73
IV.3.2. Controlul tensiunii arteriale..... 74
IV.3.3. Controlul lipidic..... 75
IV.3.4. Controlul obezităţii..... 75
IV.3.5. Controlul statusului protrombotic şi proinflamator..... 76
IV.3.6. Obiectivele terapeutice la persoanele cu diabet zaharat şi boală coronariană 76
IV.3.7. Obiectivele terapeutice pentru persoanele cu risc cardiometabolic..... 77
Addendum..... 78

Scanned with OKEN Scanner

IV.1. Identificarea şi diagnosticul factorilor de risc se va realiza printr-un screening activ al tuturor componentelor riscului cardiometabolic, urmat atunci când este cazul de retestare în scop diagnostic. În cazul diabetului, al hipertensiunii arteriale şi al obezităţii testele utilizate pentru screening sunt şi teste diagnostice.

IV.1.1. Anamneza şi screening-ul stilului de viaţă pro-risc cardiometabolic

Screening-ul specific factorilor de risc va fi în mod obligatoriu precedat de o anamneză atentă referitoare la: ***1) aspecte ale evoluţiei diabetului zaharat*** (vârsta la debutul DZ, vechimea şi tratamentul DZ, complicaţii acute şi cronice cunoscute, spitalizări datorate DZ), ***2) stil de viaţă pro-risc cardiometabolic, 3) istoric personal/familial, 4) evoluţia obezităţii*** (greutate ciclică, cure de slăbire repetate, creştere ponderală recentă, greutate minimă/maximă), ***5) stres psihosocial şi depresie***.

Prin **anamneză şi autoevaluare dirijată** se realizează **screening-ul stilului de viaţă pro-risc**:

- ***Statusul de fumător*** se depistează uşor prin anamneză. Se va lua în considerare fumatul a cel puţin 5 ţigarete/zi, timp de minim 1 an.
- ***Tulburările de somn*** se pun în evidenţă prin 3 întrebări ţintite adresate pacientului, dar mai ales membrilor familiei [84]:
  - Pacientul sforăie în mod obişnuit?
  - Are episoade de apnee în timpul somnului?
  - Resimte oboseală excesivă sau este somnolent în timpul zilei?
- ***Alimentaţia pro-risc*** se va depista printr-un pre-screening care constă în adresarea unor întrebări simple cu valoare orientativă mare:
  - Consumaţi grăsimi?
  - Consumaţi alimente prăjite (şnitele, chiftele, cartofi prăjiţi etc)?
  - Consumaţi smântână, brânză de oaie, brânzeturi fermentate?
  - Consumaţi dulciuri?
  - Consumaţi sucuri?
  - De câte ori pe săptămână consumaţi fructe şi legume?

Dacă răspunsul la primele 5 întrebări este pozitiv, se poate aplica un chestionar detaliat de screening pentru alimentaţia pro-risc, conform modelului din tabelul 5.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5. Model pentru auto-evaluarea alimentației

1. De câte ori pe săptămână consumați cereale (pâine, cartofi, orez, paste făinoase, mămăligă)?				
☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic	
2. De câte ori pe săptămână consumați legume și zarzavaturi?				
☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic	
3. De câte ori pe săptămână consumați fructe?				
☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic	
4. De câte ori pe săptămână consumați lactate?				
☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic	
5. De câte ori pe săptămână consumați carne sau mezeluri?				
☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic	
6. De câte ori pe săptămână consumați pește?				
☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic	
7. De câte ori pe săptămână consumați dulciuri (prăjituri, ciocolată, înghețată etc)?				
☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic	
8. De câte ori pe săptămână consumați?				
- unt	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic
- margarină	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic
- untură	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic
- ulei vegetal	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic
- smântână	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic
- frișcă	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic
- slănină	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic
- alimente prăjite	☐ 0 - 1 ori	☐ 2 – 3 ori	☐ 4 – 6 ori	☐ zilnic

• ***Nivelul de activitate fizică*** se poate estima de asemenea prin auto-evaluare. Aceasta se poate realiza pe baza unui chestionar simplu care cuantifică exercițiul fizic efectuat la locul de muncă și în timpul liber (tabelul 6), deoarece există persoane active în profesie, dar sedentare extraprofesional sau invers. Din acest motiv evaluarea corectă a exercițiului fizic presupune investigarea ambelor perioade de timp.

Tabelul 6. Estimarea activității fizice prin auto-evaluare

Activitate fizică / Locul	Redusă 1 punct	Moderată 2 puncte	Intensă 3 puncte
Profesional			
Extraprofesional			
Interpretarea auto-evaluării:			
Scor: • 2 puncte: sedentar • 3-4 puncte: activitate fizică moderată • 5-6 puncte: activ/ foarte activ			
Intervenția pentru creșterea intensității/duratei exercițiului fizic se va face când scorul este < 3 puncte			

Scanned with OKEN Scanner

Astfel o persoană care se evaluează ca având o activitate fizică redusă la locul de muncă (muncă de birou etc), dar este moderat/intens activă fizic extraprofesional (sport, mers pe jos, grădinărit, activități casnice etc) va avea un scor de 3-4 puncte, care nu necesită intervenția pentru creşterea activității. Pe de altă parte, o persoană care efectuează o muncă fizică moderată/intensă la serviciu (2-3 puncte), poate fi sedentară în timpul liber (1 punct), cele două perioade reflectându-se tot într-un scor de activitate fizică de 3-4 puncte.

- ***Consumul de alcool*** se auto-evaluează prin modelul din tabelul 7.

Tabelul 7. Model pentru auto-evaluarea consumului de alcool

Tipul băuturii alcoolice	**Cât de frecvent consumați alcool? (bifați în căsuța corespunzătoare)**				
	2-3 porții/zi	1 porție/zi	3-4 porții/săpt	3-4 porții/lună	< 1 porție/lună
Vin					
Bere					
Tărie					

1 porție: 120 ml vin, 350 ml bere, 45 ml tărie

În cazul în care consumul de alcool depăşeşte 1 porție/zi la femei şi 2 porții/zi la bărbați se vor face recomandări de reducere a ingestiei de băuturi alcoolice.

Precizăm că, fiind vorba de auto-evaluare, toate chestionarele propuse au valoare orientativă, dar ne oferă elementele de bază pentru investigarea ulterioară amănunțită a componentelor stilului de viață pro-risc.

IV.1.2. Screening-ul şi diagnosticul diabetului zaharat/prediabetului se justifică prin faptul că boala este asimptomatică o lungă perioadă de timp, astfel încât o proporție importantă a persoanelor cu diabet (aproximativ o treime) este depistată fie tardiv, fie niciodată.

ADA recomandă ca **screeningul pentru DZ tip 2 şi prediabet** să fie efectuat [74]:

- la intervale de 3 ani pentru persoanele cu vârsta peste 45 de ani din populația generală
- mai frecvent şi mai precoce la persoanele care prezintă unul sau mai mulți din factorii de risc prezentați în tabelul 8.

Scanned with OKEN Scanner

• la intervale de 2 ani, începând de la vârsta de 10 ani sau de la debutul pubertății, la tinerii supraponderali care prezintă încă 2 dintre factorii de risc din tabelul 8.

Tabelul 8. Persoane aflate la risc crescut pentru diabetul zaharat tip 2 [74]

• Rude de gradul I cu diabet zaharat
• Suprapondere (IMC ≥ 25 kg/m2)
• Activitate fizică redusă
• Istoric de glicemie bazală modificată sau scăderea toleranței la glucoză
• Hipertensiune arterială
• HDL colesterol ≤ 35 mg/dl şi/sau trigliceride serice ≥ 250 mg/dl
• Istorie personală de diabet gestațional sau femei care au născut copii cu greutatea peste 4.5 kg
• Ovar polichistic
• Boli cardiovasculare aterosclerotice
• Alte condiții asociate cu insulinorezistența (de exemplu acantosis nigricans)

• Nu se recomandă efectuarea screening-ului pentru DZ tip 1 [74].
• Testul recomandat pentru screening este **glicemia bazală din sânge venos** (preferabil) **sau din sânge capilar** [74, 85].
• Testul de toleranță la glucoză oral (TTGO) poate fi utilizat la persoanele cu glicemie bazală modificată (GBM: glicemia bazală ≥ 100 mg/dl şi <126 mg/dl), în special dacă sunt prezenți şi alți factori de risc cardiovascular [74, 85].
• Depistarea unei glicemii bazale ≥ 126 mg/dl reprezintă o indicație pentru retestare, în scopul confirmării diagnosticului.

Este important de amintit că sunt disponibile 3 modele de ***predicție a riscul de apariție a diabetului zaharat tip 2***:
• *Finnish Diabetes Risk Score* care figurează în recomandările comune ale ESC/EASD ca metodă de depistare activă a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat tip 2 (anexa 1) [86].
• *Diabetes PHD (Personal Health Decision) Tool*, bazat pe modelul Archimedes [87, 88] (anexa 6). Un exemplu concret de calcul al riscului diabetogen pe termen lung este descris în capitolul IX.
• *Diabetes Risk Calculator*, singurul chestionar de screening pentru diabet şi

Scanned with OKEN Scanner

prediabet validat pentru populația nord-americană [89].

Toate aceste modele pot fi utilizate - de medici în activitatea clinică sau direct de către persoanele interesate - sub formă de chestionare care au drept scop identificarea timpurie a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat tip 2.

Diagnosticul diabetului zaharat/prediabetului se bazează pe [74]:

- prezența **simptomatologiei specifice** (poliurie, polidipsie, scădere în greutate) **şi** a unei **glicemii plasmatice** crescute (**≥ 200 mg/dl**)

sau

- evidențierea a **cel puțin două valori crescute ale glicemiei bazale (≥ 126 mg/dl)**

sau

- evidențierea unei **glicemii ≥ 200 mg/dl la 2 ore după 75 g glucoză** (TTGO)
- Hiperglicemiile care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru DZ sunt clasificate ca glicemie bazală modificată (GBM) sau scăderea toleranței la glucoză (STG):
  - **GBM**: glicemia bazală între 100 mg/dl şi 125 mg/dl
  - **STG**: glicemia la 2 ore post TTGO între 140 mg/dl şi 199 mg/dl

La persoanele cu diabet zaharat, fără boală cardiovasculară clinic manifestă se va efectua **screening-ul/diagnosticul sistematic al factorilor de risc cardiovascular** (hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate).

American Heart Association (AHA) şi ADA au elaborat în anul 2007 un consens referitor la prevenția primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet. Principalele recomandări referitoare la screening-ul factorilor de risc sunt redate în continuare [90].

IV.1.3. Screeningul şi diagnosticul hipertensiunii arteriale (HTA) [74, 90]:

Recomandările pentru **screening-ul HTA** sunt:

- Tensiunea arterială (TA) va fi măsurată cu ocazia fiecărui control glicemic, mai frecvent la persoanele cu boală cardiovasculară cunoscută sau nefropatie
- TA se va măsura la ambele brațe, în poziție şezândă, după 5 minute de repaus
- La persoanele la care se depistează valori ale TAS>130 mmHg sau ale TAD >80 mmHg măsurarea TA se va relua în cursul zilelor următoare

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul HTA la persoanele cu DZ:

- se realizează pe baza măsurării a cel puțin 2 valori tensionale ≥ 130/80 mmHg, în zile diferite [74].

În ceea ce priveşte severitatea hipertensiunii arteriale, există în acest moment 2 clasificări internaționale care diferă atât în ceea ce priveşte stadializarea TA, cât şi în definirea TA „normale". Acestea sunt clasificarea Societății Europene de Hipertensiune şi cea a Societății Europene de Cardiologie, 2007, şi JNC VII [91, 92] (tabelul 9).

Tabelul 9. Clasificarea tensiunii arteriale [91, 92]

Clasificarea Europeană 2007	Valoarea TA (mmHg)		Clasificarea JNC VII
	Sistolică	Diastolică	
TA optimă	<120	<80	TA normală
TA normală	120-129	80-84	Prehipertensiune
TA normal înaltă	130-139	85-89	
HTA gradul 1	140-159	90-99	TA stadiul 1
HTA gradul 2	160-179	100-110	TA stadiul 2
HTA gradul 3	≥180	≥110	
HTA sistolică izolată	≥140	<90	Neclasificată

În funcție de asocierea cu alți factori de risc cardiovascular, hipertensiunea arterială îşi schimbă gradul de severitate din punct de vedere al riscului cardiovascular (tabelul 10) [91]. Observăm că ***în prezența diabetului zaharat sau a sindromului metabolic chiar şi valorile tensionale normal-înalte sau HTA gradul I se asociază cu un risc adițional crescut pentru evenimente cardiovasculare.***

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10. Stratificarea riscului cardiovascular determinat de hipertensiunea arterială, în funcție de asocierea cu alți factori de risc [91]

Tensiunea arterială (mmHg)					
Alți factori de risc, AOT sau boală	Normal TAS 120-129 sau TAD 80-84	Normal înalt TAS 130-139 sau TAD 85-89	HTA gradul 1 TAS 140-159 sau TAD 90-99	HTA gradul 2 TAS 160-179 sau TAD 100-109	HTA gradul 3 TAS ≥180 sau TAD ≥110
Fără alți factori de risc	Risc mediu	Risc mediu	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional crescut
1-2 factori de risc	Risc adițional scăzut	Risc adițional scăzut	Risc adițional moderat	Risc adițional moderat	Risc adițional foarte crescut
Diabet, AOT, sau ≥ 3 factori de risc: SM	Risc adițional moderat	Risc adițional crescut	Risc adițional crescut	Risc adițional crescut	Risc adițional foarte crescut
Boală cardiovasculară sau renală manifestă	Risc adițional foarte crescut	Risc adițional foarte crescut	Risc adițional foarte crescut	Risc adițional foarte crescut	Risc adițional foarte crescut

Legenda: AOT – afectarea organelor țintă; SM – sindrom metabolic; TAS – tensiune arterială sistolică; TAD – tensiune arterială diastolică; HTA – hipertensiune arterială

IV.1.4. Screening-ul şi diagnosticul dislipidemiei

Screening-ul pentru dislipidemie se va efectua [74, 90]:

- Cel puțin anual pentru majoritatea persoanelor cu diabet
- O dată la 2 ani la persoanele cu risc scăzut (LDL<100 mg/dl, HDL >50 mg/dl, trigliceride<150 mg/dl)

Diagnosticul dislipidemiei la o persoană cu DZ se va efectua când, la două determinări consecutive, este prezentă cel puțin una din următoarele modificări [93]:

- Colesterol total ≥ 200 mg/dl
- LDL colesterol ≥ 100 mg/dl
- TG ≥ 150 mg/dl
- HDL colesterol ≤ 40 mg/dl

Scanned with OKEN Scanner

IV.1.5. Screening-ul şi diagnosticul supraponderii/obezității

Screening-ul pentru obezitate [90]:

- Se va face la toate persoanele cu DZ, cu ocazia fiecărui control medical
- Se vor măsura greutatea (G), înălțimea (Î) şi circumferința abdominală (CA)
- Se va calcula indicele de masă corporală (IMC) cu ajutorul formulei: IMC=G (kg)/Î² sau cu ajutorul diagramei din anexa 2.

Diagnosticul supraponderii/ obezității se face prin două metode:

- calcularea indicelui de masă corporală (IMC), interpretarea valorilor acestuia făcându-se conform tabelului 11.

Tabelul 11. Clasificarea obezității în funcție de IMC [94]

IMC (kg/m2)	Denumirea
18.5 - 24.9	Normal
25.0 - 29.9	Supragreutate/suprapondere
30.0 - 34.9	Obezitate gradul I
35.0 - 39.9	Obezitate gradul II
≥ 40	Obezitate gradul III (extremă)

- măsurarea circumferinței abdominale (CA). În funcție de valorile circumferinței abdominale se pot estima:
  - distribuția abdominală a țesutului adipos
  - riscul cardiovascular indus de aceasta.
  - interpretarea valorilor se face diferit, în funcție de sex (tabelul 12).

Tabel 12. Riscul cardiovascular în funcție de talie şi sex [94]

CA	Risc scăzut	Risc probabil	Risc cert
Bărbați	< 94 cm	94-101 cm	≥ 102 cm
Femei	< 80 cm	80-87 cm	≥ 88 cm

Foarte utilă este combinarea valorilor IMC cu cele ale circumferinței abdominale, sub forma propusă de grupul de experți de la NHLBI [95], redată în tabelul 13. Ea ilustrează influența distribuției abdominale a țesutului adipos în determinarea riscului comorbidității. Astfel, se observă cum la aceleaşi valori ale IMC, riscul variază în funcție de valoarea CA.

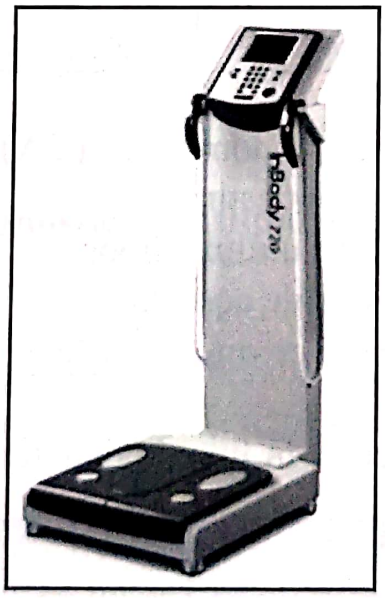
Scanned with OKEN Scanner

Tabel 13. Clasificarea obezității în funcție de IMC şi talie (după [95])

Condiția clinică IMC kg/m2		Riscul bolilor asociate raportat la talie (circumferința abdominală)	
		Bărbați: 94-101 cm Femei: 80-87 cm	Bărbați: ≥ 102 cm Femei: ≥ 88 cm
Normal	18.5-24.9	Nu este demonstrat	Nu este demonstrat
Supragreutate	25-29.9	+	++
Obezitate gradul I	30.0-34.9	++	+++
Obezitate gradul II	35.0-39.9	+++	+++
Obezitate gradul III (extremă)	≥ 40	++++	++++

Date suplimentare pentru diagnosticul şi evaluarea obezității, în special în ceea ce priveşte cantitatea totală şi visceral de țesut adipos, cantitatea de masă musculară şi distribuția acestora în organism pot fi obținute cu ajutorul analizei corporale prin bioimpedanță (InBody 720- Body Composition Analysis) (figura 8).

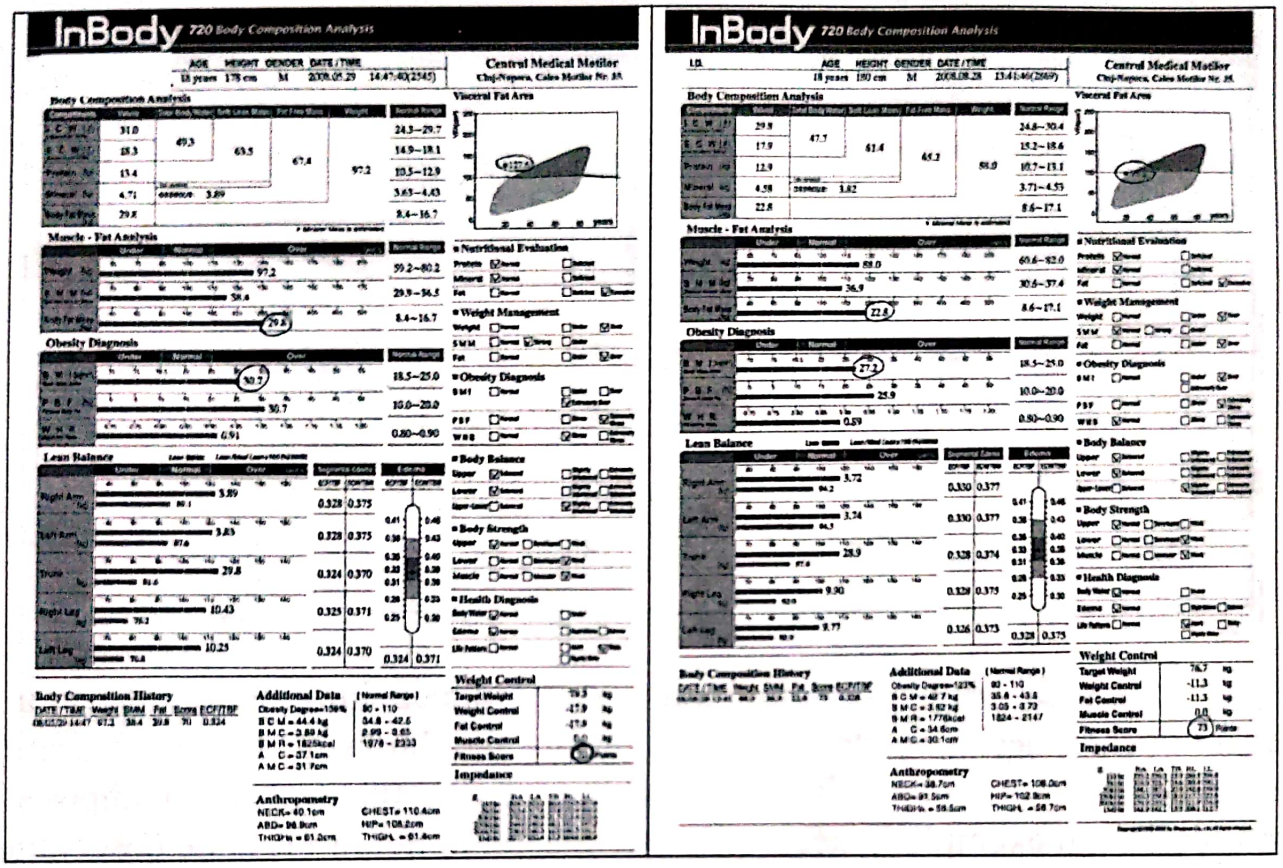
Figura 8. InBody 720



Vom prezenta în continuare datele furnizate de analiza corporală prin bioimpedanță în cazul unui tânăr de 18 ani, cu obezitate de gradul I, fără altă patologie asociată, cu istoric familial de DZ tip 2 şi boli cardiovasculare. Înregistrările au fost efectuate la vizita inițială şi după 3 luni de optimizare a stilului de viață (figura 9) [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj-Napoca].

Scanned with OKEN Scanner

Figura 9. Evaluarea compoziției corporale prin bioimpedanță [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj-Napoca]



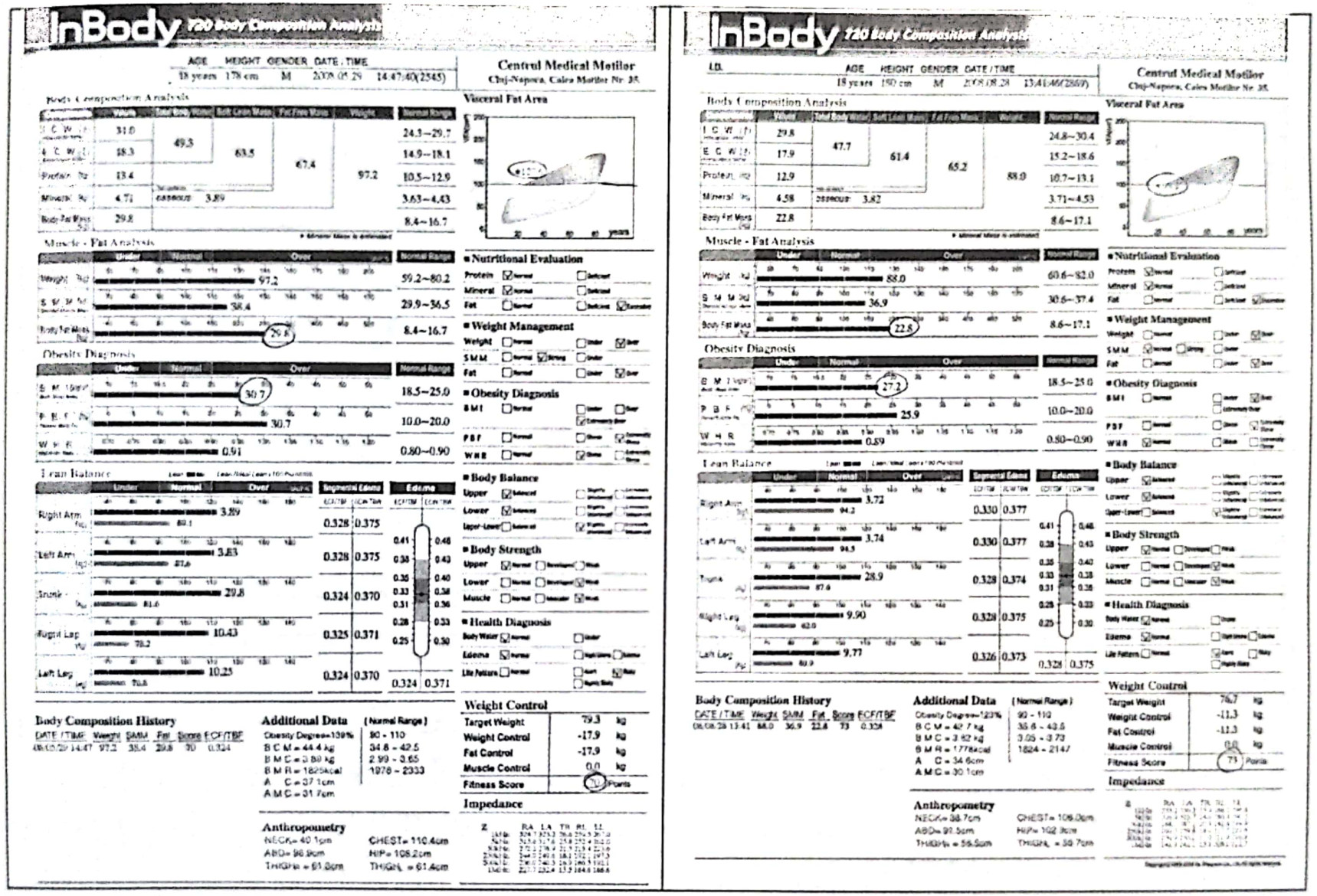
Analiza înregistărilor demonstrează că:

- scăderea ponderală a fost de 9.2 kg (de la 97.2 kg la 88 kg), realizându-se pe seama unei reduceri cu 7 kg a masei de țesut adipos şi cu 1.5 kg a masei de țesut muscular
- aceasta a determinat reducerea IMC de la 30.7 kg/m² la 27.2 kg/m² şi înlocuirea diagnosticului de obezitate cu cel de supraponderе
- aria grăsimii viscerale (visceral fat area) s-a normalizat
- distribuția musculaturii la nivelul trunchiului şi a membrelor inferioare s-a ameliorat, la fel ca şi gradul de antrenament (fitness score), dar nu este încă în parametri normali. Pe baza acestor informații s-a făcut recomadarea de intensificare a activității fizice.

Tot prin această investigație putem observa că la aceeaşi valoare a IMC, aria grăsimii intra-abdominală poate fi normală sau crescută (figura 10 A şi B) [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj-Napoca].

Scanned with OKEN Scanner

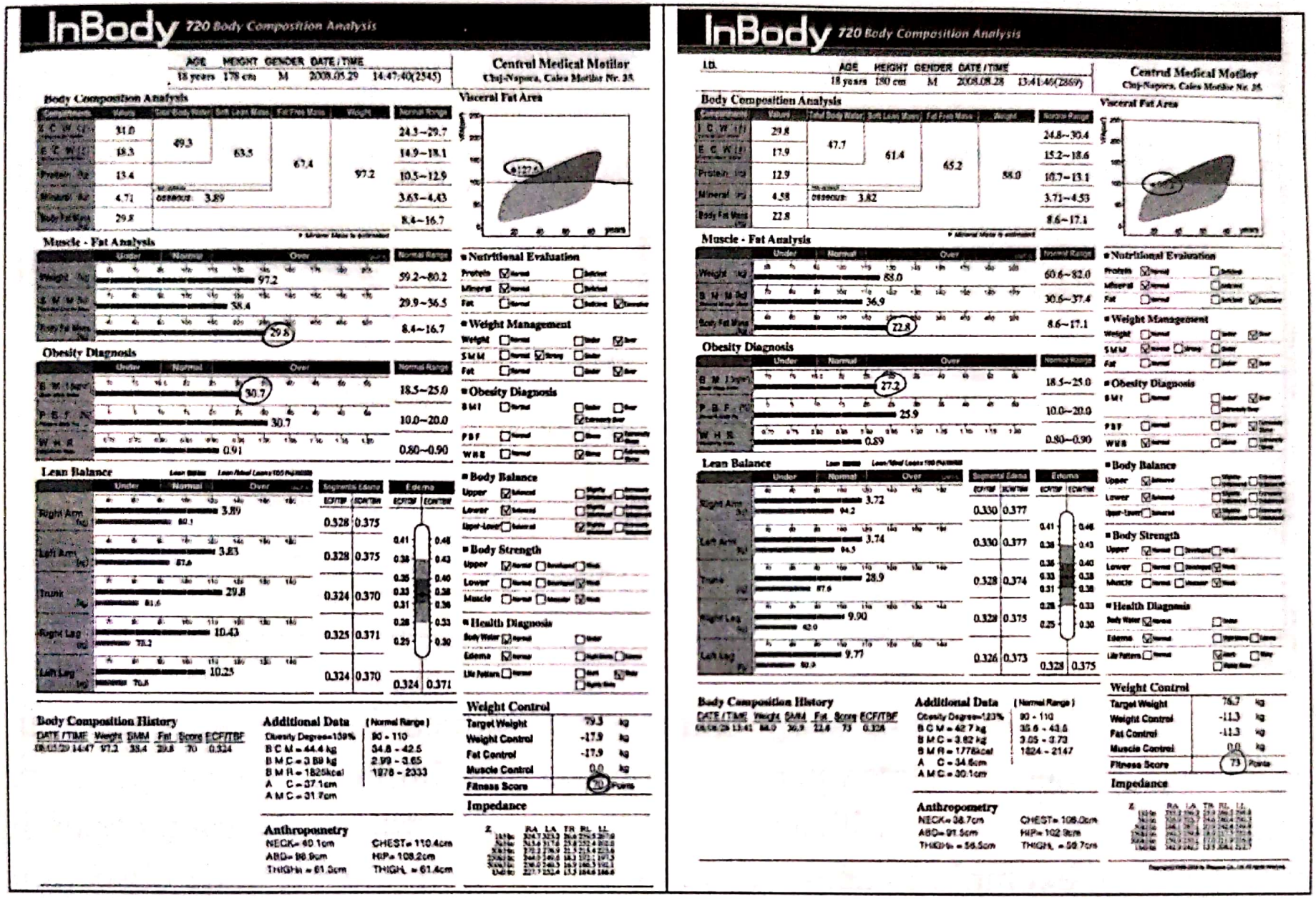
Figura 9. Evaluarea compoziției corporale prin bioimpedanță [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj-Napoca]



Analiza înregistrărilor demonstrează că:

Scanned with OKEN Scanner

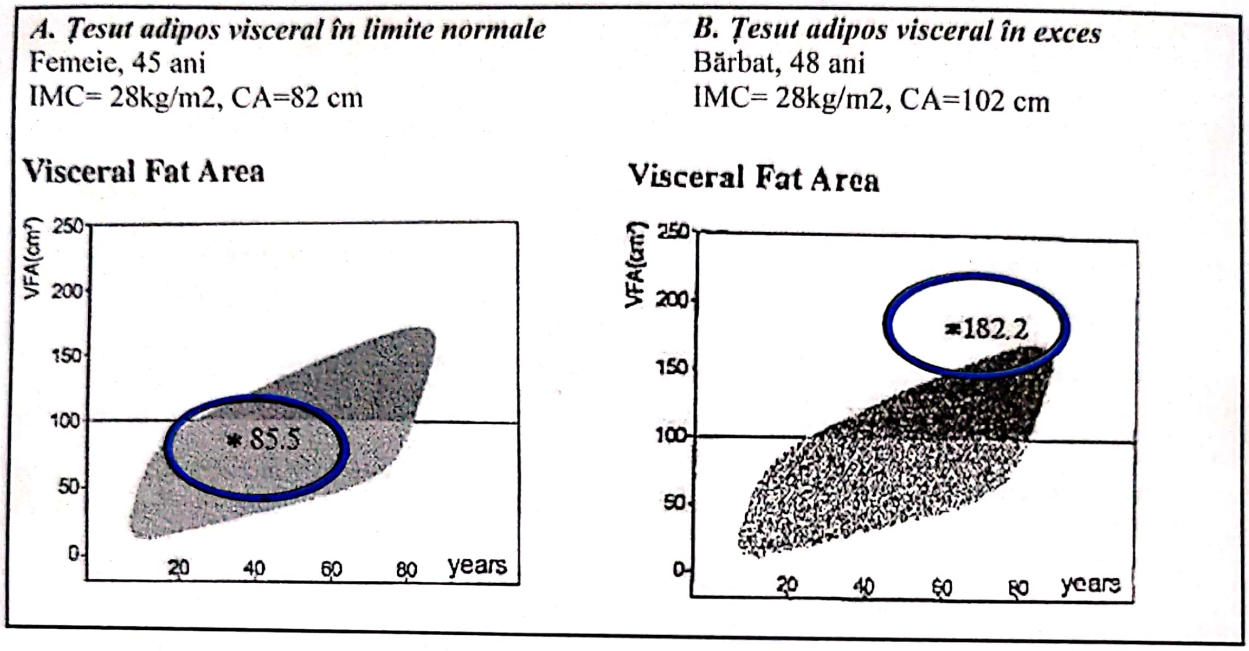
Figura 9. Evaluarea compoziției corporale prin bioimpedanță [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj-Napoca]



Analiza înregistrărilor demonstrează că:

Scanned with OKEN Scanner

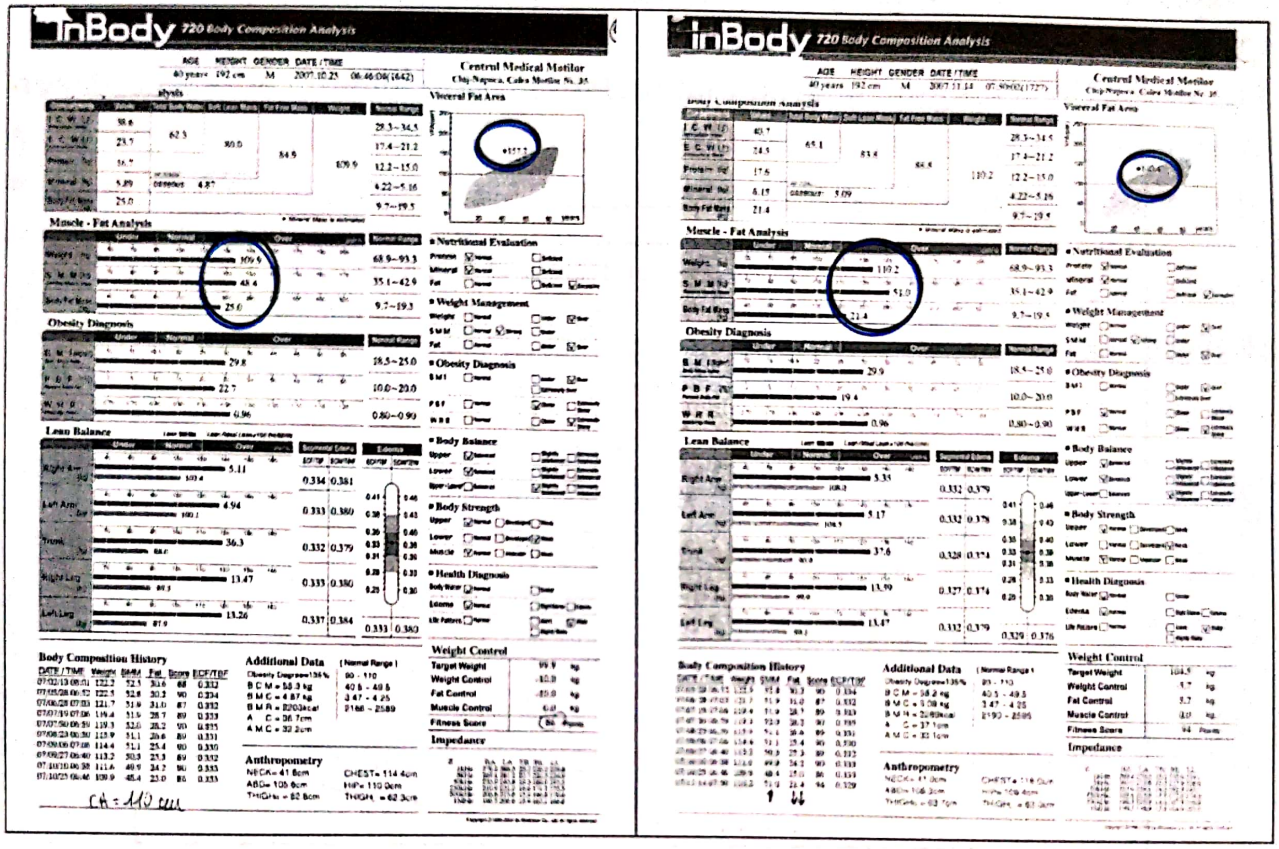
Figura 10. Cuantificarea grăsimii viscerale prin bioimpedanță [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj Napoca]



Analiza corporală prin bioimpedanță aduce informații utile şi în cazul în care, deşi greutatea persoanei rămâne neschimbată, această stagnare aparentă se datorează modificării raportului între cantitatea de țesut adipos şi muscular. Un exemplu în acest sens este ilustrat în figura 11, unde observăm că, în condițiile unei greutăți corporale constante de 110 kg, cantitatea de țesut adipos s-a redus de la 25 kg la 21.4 kg, iar masa musculară a crescut de la 48.4 kg la 51 kg. Aceste modificări benefice s-au însoțit de reducerea ariei țesutului adipos visceral de la 157.7 cm^2 la 140.4 cm^2 [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj Napoca]. Informațiile generate de această analiză se convertesc în recomandările ulterioare de continuare/modificare a dietei şi exercițiului fizic.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 11.Măsurarea prin bioimpedanță a modificării raportului cantitativ între țesutul adipos și țesutul muscular [date din arhiva Centrului Medical Moților Cluj Napoca]



IV.1.6. Screening-ul și diagnosticul sindromului metabolic

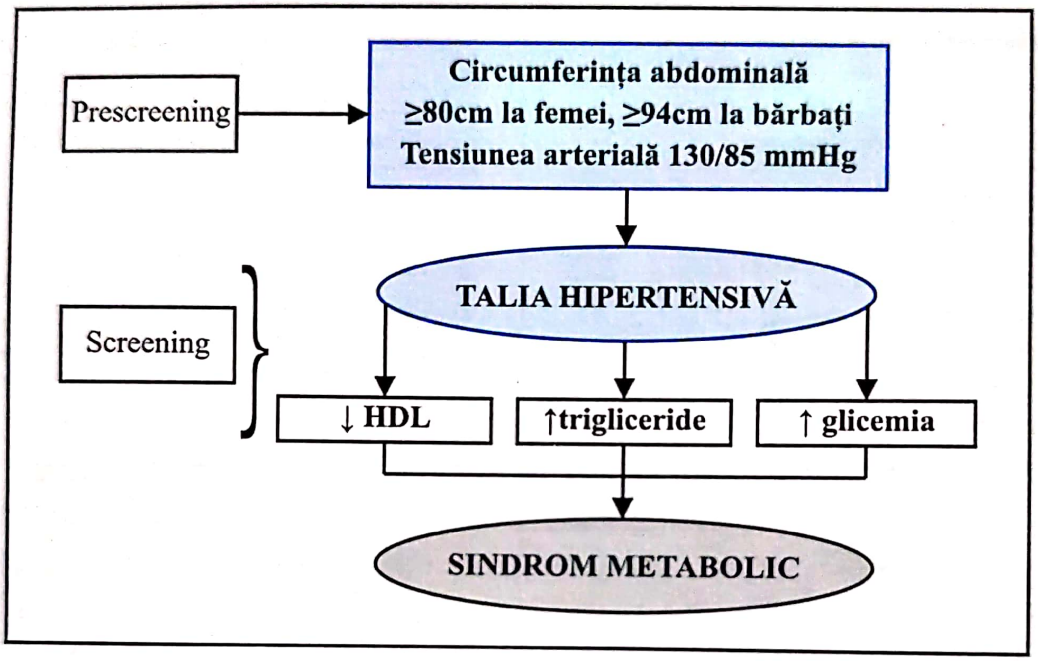
Screening-ul sindromului metabolic ar trebui să fie efectuat la nivel populațional, ceea ce nu este posibil, motiv pentru care considerăm utilă efectuarea unui **pre-screening**, reprezentat de determinarea prezenței ***"taliei hipertensive"*** [96]. Aceasta definește prezența concomitentă a ***circumferinței abdominale crescute*** și a ***hipertensiunii arteriale***, utilizarea sa ca primă etapă de **screening al sindromului metabolic** bazându-se pe ușurința măsurării celor doi parametri.

- Depistarea taliei hipertensive este urmată de determinarea glicemiei bazale, a trigliceridelor serice și a HDL colesterolului pentru evaluarea tuturor criteriilor de diagnostic al sindromului metabolic (figura 12) [97]
- Prezența taliei hipertensive la o persoană cu diabet zaharat este sinonimă cu diagnosticul de sindrom metabolic, deoarece sunt întrunite 3 dintre criteriile de diagnostic (obezitate abdominală, HTA și hiperglicemie)

Scanned with OKEN Scanner

• „Talia hipertensivă" este un bun predictor al sindromului metabolic, având o specificitate de 88% şi o sensibilitate de 80.4%. [C. Nita, N. Hancu, A. Rusu et al. Hypertensive waist: first step of the screening for metabolic syndrome. Metabolic Syndrome and Related Disorders, in press].

Figura 12. Screening-ul sindromului metabolic prin identificarea taliei hipertensive [96]



Diagnosticul sindromului metabolic

Criteriile de diagnostic al sindromului metabolic elaborate de IDF sunt redate în tabelul 14.

Tabelul 14. Criteriile de diagnostic al sindromului metabolic IDF 2005 [15]

Obezitate abdominală (condiție „sine qua non") Circumferința abdominală: etnic- specifică caucazieni: ≥ 80 cm la femei, ≥ 94 cm la bărbați
Plus oricare două din următoarele:
Hipertrigliceridemie ≥150 mg/dl sau tratament hipolipemiant
Hipo HDLmie < 40 mg/dl (la bărbați) /<50 mg/dl (la femei) sau tratament hipolipemiant
Hipertensiune arterială ≥ 130/ ≥ 85 mmHg sau tratament hipotensor
Hiperglicemie ≥ 100 mg/dl sau DZ tip 2

Scanned with OKEN Scanner

Biomarkerii proinflamatori şi protrombotici nu sunt incluşi în criteriile de diagnostic (aceştia fac parte numai din definiţia sindromului metabolic, capitolul I.1.4), dar determinarea lor este întotdeauna utilă, în special pentru stratificarea riscului cardiovascular.

Criteriile de diagnostic al sindromului metabolic propuse de NCEP ATP III (tabel 15) sunt asemănătoare cu cele ale IDF, diferenţa fiind dată de:

- valoarea circumferinţei abdominale care defineşte obezitatea abdominală
- faptul că prezenţa obezităţii abdominale nu este necesară pentru diagnosticarea sindromului metabolic

Tabelul 15. Criteriile de diagnostic al sindromului metabolic recomandate de NCEP-ATP III, 2004 [16]

Minim 3 din 5:
Obezitatea abdominală: circumferinţa abdominală > 102 cm la bărbaţi şi > 88 cm la femei
Hipertrigliceridemie ≥ 150 mg/dl sau tratament hipolipemiant
Hipo HDLmie < 40 mg/dl (la bărbaţi) /<50 mg/dl (la femei) sau tratament hipolipemiant
Hipertensiune arterială ≥ 130/ ≥ 85 mmHg sau tratament hipotensor
Hiperglicemie ≥ 100 mg/dl

- Persoanele cu diabet zaharat şi sindrom metabolic reprezintă o categorie cu risc foarte crescut pentru evenimente cardiovasculare.
- Prezenţa sindromului metabolic la o persoană cu diabet atrage atenţia asupra importanţei abordării multifactoriale a riscului cardiometabolic atât prin optimizarea stilului de viaţă cât şi prin farmacoterapie complexă.
- Sindromul metabolic reprezintă un bun predictor al diabetului zaharat la persoanele cu prediabet.

IV.1.7. Screening-ul pentru depistarea bolii cardiovasculare asimptomatice la persoanele cu diabet

Există numeroase controverse în ceea ce priveşte oportunitatea screening-ului pentru depistarea bolii cardiovasculare asimptomatice la persoanele cu diabet. Astfel:

- Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force

Scanned with OKEN Scanner

recomandă ca screening-ul non-invaziv pentru depistarea aterosclerozei subclinice să fie efectuat la toate persoanele asimptomatice cu vârste cuprinse între 45-75 ani în cazul bărbaților și între 55-75 ani în cazul femeilor [70] prin:

- electrocardiograma sau ecocardiografia de efort
- determinarea scorului de calcificare coronariană
- măsurarea indicelui gambă-braț
- măsurarea grosimii intima-media carotidiene.

• Un grup de lideri de opinie din Europa și Statele Unite, au propus de asemenea o strategie de screening a aterosclerozei sublinice la pacienții asimptomatici cu diabet zaharat bazată pe utilizarea tehnicilor imagistice de perfuzie miocardică [98].

• Aceste recomandări au fost contestate într-o analiză de cost-eficiență a metodelor propuse, care a demonstrat că farmacoterapia factorilor de risc chiar în absența testării lor (statine pentru toți pacienții cu diabet, indiferent de valoarea LDL colesterolului) este mai cost-eficientă decât investigațiile imagistice, reușind să prevină cu 25% mai multe evenimente cardiovasculare/an cu un preț cu 24% mai redus [99].

O propunere pentru screening-ul bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat asimptomatice, în funcție de vârstă și durata diabetului este redată în figura 13 [100]. Această abordare presupune o colaborare strânsă între diabetologi și cardiologi, condiție de altfel obligatorie pentru realizarea unui management corect al riscului cardiovascular. Astfel, în funcție de vârsta persoanei și de durata diabetului, se va realiza:

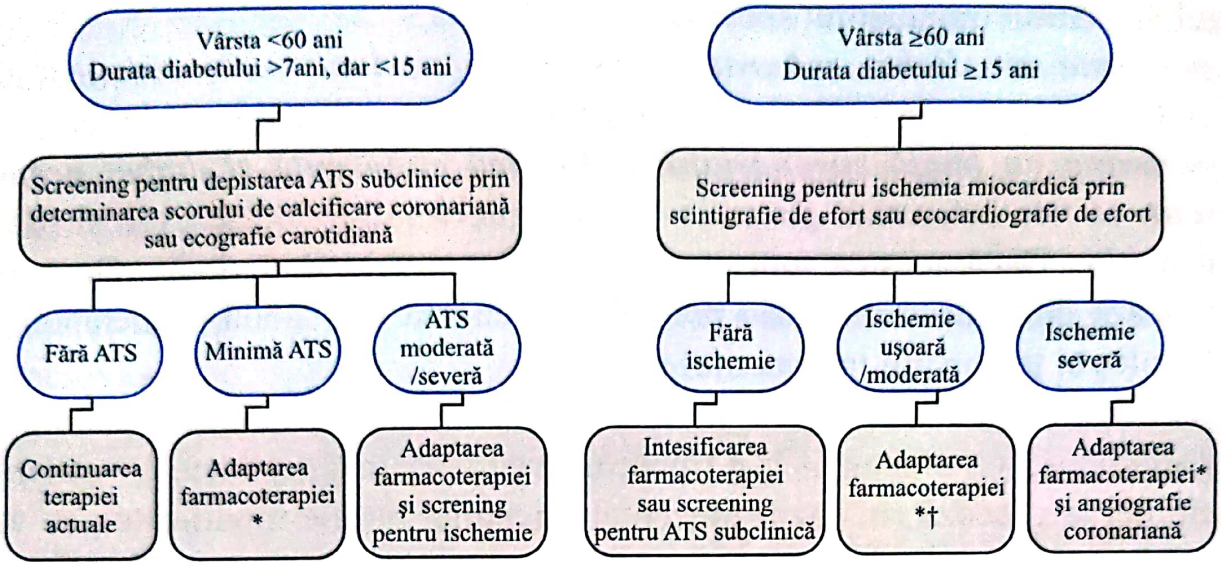
• screening-ul pentru depistarea aterosclerozei subclinice, dacă pacientul are sub 60 de ani și o durată a diabetului între 7 și 15 ani. Investigațiile propuse sunt determinarea scorului de calcificare coronariană sau ecografie carotidiană

• screeening-ul ischemiei miocardice, dacă vârsta pacientului este mai mare de 60 ani și durata diabetului depășește 15 ani. În acest caz se recomandă efectuarea scintigrafiei sau a ecocardiografiei de efort.

În funcție de existența și severitatea modificărilor relevate de aceste investigații se va continua/intensifica terapia actuală sau se vor continua investigațiile pentru depistarea ischemiei miocardice, respectiv a aterosclerozei subclinice.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 13. Strategia screening-ului pentru boala coronariană la persoane asimptomatice cu diabet zaharat [modificat după [100]]



Legendă: ATS- ateroscleroza
**- iniţierea beta-blocantului şi a inhibitorului de enzimă de conversie a angiotensinei, intensificarea statinoterapiei pentru obţinerea LDL colesterol < 70 mg/dl*
†- potenţialele beneficii ale revascularizării la pacienţi asimptomatici nu au fost demonstrate

Un alt biomarker util al riscului cardiovascular şi al aterosclerozei subclinice este ***rigiditatea arterială*** care poate fi evaluată prin [101]:

- măsurarea presiunii pulsului (diferenţa între TA sistolică şi TA diastolică >30 mmHg este indicator al rigidităţii arteriale)
- determinarea vitezei undei de puls (puls wave velocity)
- determinarea amplitudinii undei de puls (augmentation indexes)

Alte metode de identificare a aterosclerozei subclinice sunt descrise în tabelul 1.

Preocuparea pentru depistarea bolii cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat şi a diabetului zaharat la pacienţii coronarieni a dus la elaborarea unui algoritm care stabileşte cele mai importante etape ale screening-ului celor două condiţii la respectivele categorii de pacienţi (figura 14) [86]. Algoritmul reprezintă axul pe care a fost structurat Ghidul pentru Diabet, Prediabet şi Boli Cardiovasculare lansat în anul 2007 de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) împreună cu Asociaţia Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD). Sunt descrise 4 situaţii de abordare a persoanelor cu diabet zaharat sau cu boală cardiovasculară:

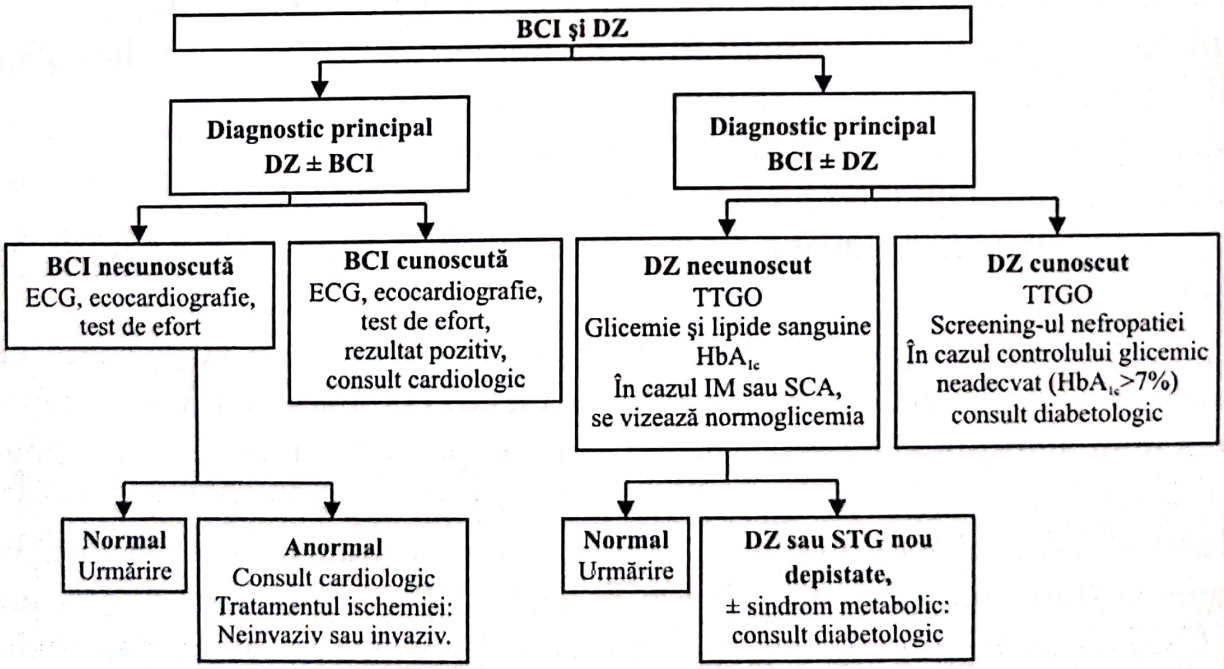
- ***persoana cu diabet zaharat cunoscut şi boală coronariană necunoscută***:

Scanned with OKEN Scanner

se va efectua ECG, ecocardiografie sau test de efort. Dacă în urma acestor investigații nu se depistează cardiopatia ischemică, pacientul va fi re-evaluat periodic în acest sens. Dacă se diagnostichează boala coronariană, cardiologul va institui tratamentul specific

- ***persoana cu diabet zaharat şi boală coronariană cunoscute***: va fi monitorizată permanent atât de către diabetolog, cât şi de către cardiolog
- ***persoana cu boală coronariană ischemică cunoscută şi diabet necunoscut***: se vor determina glicemia bazală, glicemia provocată, A1c şi profilul lipidic. Dacă acestea sunt normale, va fi re-evaluată periodic. Dacă se depistează diabetul zaharat sau prediabetul, cu sau fără sindrom metabolic, diabetologul va institui tratamentul specific.
- ***persoana cu boală coronariană ischemică şi diabet zaharat/prediabet cunoscute***: se va efectua TTGO pentru eventuala diagnosticare a scăderii toleranței la glucoză (în cazul prezenței glicemiei bazale modificate), se va efectua screening-ul pentru nefropatie, va fi monitorizată permanent atât de către diabetolog, cât şi de către cardiolog.

Figura 14. Algoritmul identificării cardiopatiei ischemice la persoanele cu diabet şi a diabetului zaharat la persoanele cu boală coronariană ischemică



DZ - diabet zaharat, BCI - boală coronară ischemică, ECG - electrocardiogramă, TGO - test de toleranță la glucoză orală, HbA_{1C} - hemoglobina glicată A_{1C}, IM - infarct miocardic, SCA - sindrom coronarian acut, STG - scăderea toleranței la glucoză

Scanned with OKEN Scanner

IV.1.8. Screening-ul complicațiilor cronice ale diabetului zaharat

• ADA recomandă evaluarea periodică a complicațiilor micro- şi macrovasculare specifice ale diabetului zaharat, ținând cont de faptul că aceste complicații reprezintă markeri sau predictori independenți ai bolii cardiovasculare la persoanele cu diabet [8].
• Indicațiile şi frecvența screening-ului pentru complicațiile cronice ale diabetului sunt redate în tabelul 16.

Tabelul 16. Recomandările ADA pentru screening-ul complicațiilor micro-şi macrovasculare la persoanele cu diabet zaharat (modificat după [74])

Test	Condiție investigată	Indicație	Frecvența	Nivel de evidență
Albumina urinară: micro-/ macroalbuminuria	Nefropatia diabetică (diagnostic, progresie)	DZ tip 1 după 5 ani de la depistare, DZ tip 2 de la diagnostic, în sarcină	Anual	E
Creatinina serică	Rata de filtrare glomerulară	DZ tip 1 şi 2	Anual	E
Examenul fundului de ochi	Retinopatia diabetică	DZ tip 1 la 3-5 ani de la depistare, DZ tip 2 de la diagnostic Fără modificări anterioare Retinopatie progresivă	Anual La 2-3 ani Mai frecvent	B B B
Examen neurologic	Neuropatia periferică	DZ tip 1 şi 2	Cel puțin anual	A
Examinarea piciorului	Picior diabetic	DZ tip 1 şi 2 cu neuropatie periferică	La 3-6 luni	B
Testarea neuropatiei autonome	Neuropatia autonomă şi cardiacă	DZ tip 1 la 3-5 ani de la depistare, DZ tip 2 de la diagnostic	Nespecificat	E
Pulsuri periferice	Arteriopatia periferică	DZ tip 1 şi 2 la diagnostic	Nespecificat	C
Indice gambă-braț	Arteriopatia periferică	DZ tip 1 şi 2 preferabil la diagnostic	Nespecificat	C

Legenda:
Nivelele de evidență ADA:
A- Evidențe clare din trialuri randomizate controlate (TRC), incluzând: a) evidențe dintr-un trial multicentric bine condus; b) evidențe dintr-o meta-analiză care încorporează indici de calitate, c) evidențe de tip non-experimental, de exemplu regula „totul sau nimic" dezvoltată de Centrul de Medicină bazată pe evidențe Oxford. Evidențe din TRC bine conduse, incluzând: a) evidențe dintr-un trial bine condus la 1 sau mai multe instituții; b) evidențe dintr-o meta-analiză care a inclus indici de calitate
B- Evidențe din studii de cohortă bine conduse, inclusiv: a) evidențe din studii de cohortă bine conduse

Scanned with OKEN Scanner

sau registre, b) evidențe din meta-analize sau studii de cohortă
C- Evidențe din studii slab controlate sau necontrolate incluzând: a) evidențe din TRC cu una sau mai multe deficiențe metodologice majore sau trei sau mai multe deficiențe metodologice minore care ar putea invalida rezultatele, b) evidențe din studii observaționale cu potențial înalt de bias, c) evidențe din serii de cazuri sau rapoarte de caz. Evidențe controversate cu valoare de evidențe care susțin o recomandare
E- consens al experților sau experiență clinică

Vom face câteva comentarii referitoare la screening-ul celor mai frecvente complicații microvasculare.

În afara metodelor clasice pentru screening (testarea cu diapazonul și cu monofilamentul calibrat de 10g), **neuropatia periferică** poate fi evaluată prin ***neurometrie*** (Neurometer® CPT) (figura 15).

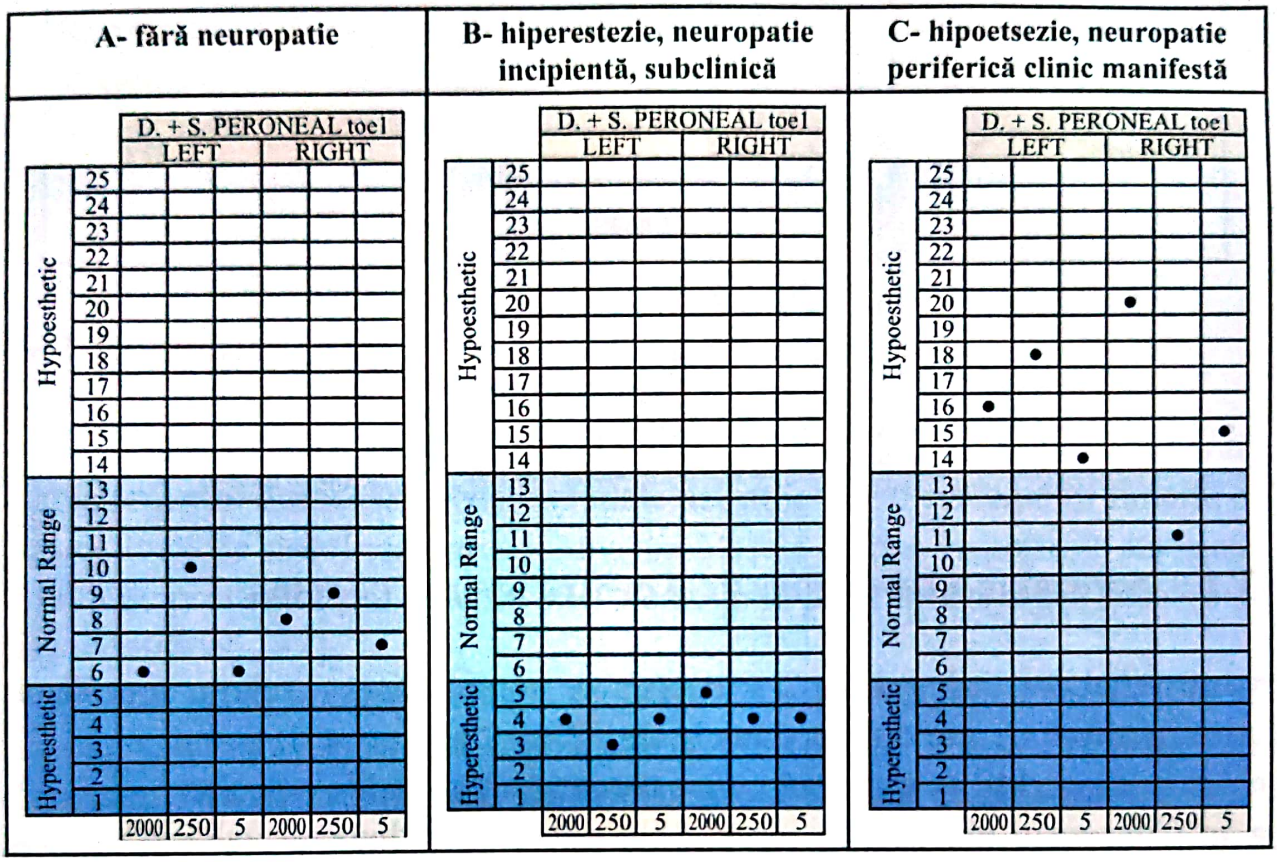
Figura 15. Neurometer® CPT pentru evaluarea neuropatiei periferice

Aceasta este o metodă electrodiagnostică ce măsoară pragul senzorial de conducere nervoasă și poate cuantifica atât hiper-, cât și hipoestezia senzorială. Importanța evaluării rezultă în special din detectarea stadiului de hiperestezie care reprezintă o etapă incipientă și potențial reversibilă a neuropatiei diabetice. Detectarea sa are implicații terapeutice importante, existând studii care au demonstrat că terapia cu benfotiamină în această etapă încetinește progresia neuropatiei și ameliorează prognosticul și evoluția spre stadiile finale (picior diabetic, amputații). În figura 16 sunt ilustrate 3 înregistrări obținute prin nerometrie: A- toți parametrii în limite normale, B- hiperestezie senzorială nedetectată prin metodele clasice de screening al neuropatiei, C- hipoestezie senzorială, neuropatie periferică clinic manifestă

Scanned with OKEN Scanner

[date din arhiva Centrului Medical Moților, Cluj Napoca].

Figura 16. Evaluarea pragului senzorial de conducere nervoasă prin neurometrie

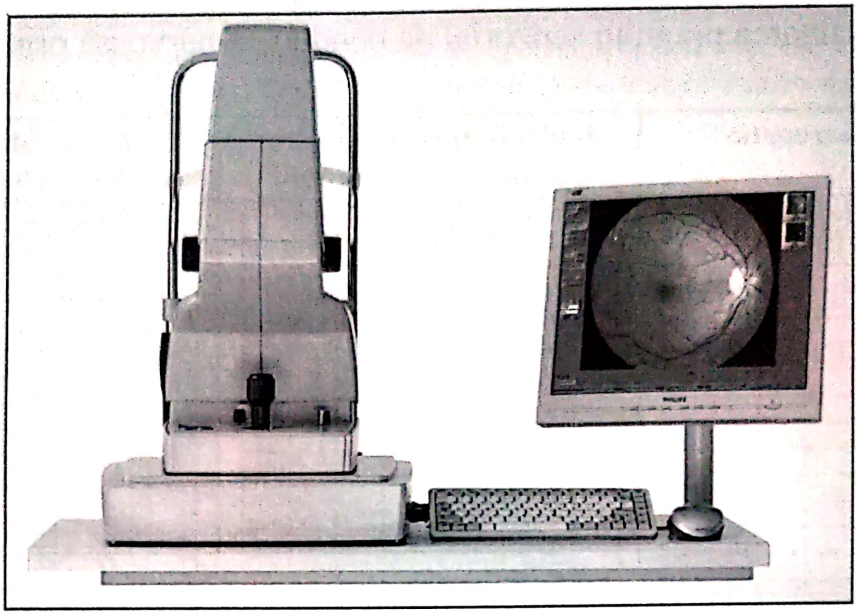


Retinopatia diabetică beneficiază în ultimii ani de o metodă de screening şi diagnostic performantă şi uşor acceptată de către pacient: retinofotograful nonmidriatic (figura 17). Avantajele sale sunt:

- evitarea disconfortului datorat dilatării pupilare care este necesară în cazul oftalmoscopiei directe
- rezoluția înaltă a imaginilor obținute, posibilitatea stocării acestora atât pe hârtie, cât şi în format electronic, fapt care facilitează mult colaborarea interdisciplinară între diabetolog şi oftalmolog

Scanned with OKEN Scanner

Figura 17. Retinofotograful nonmidriatic

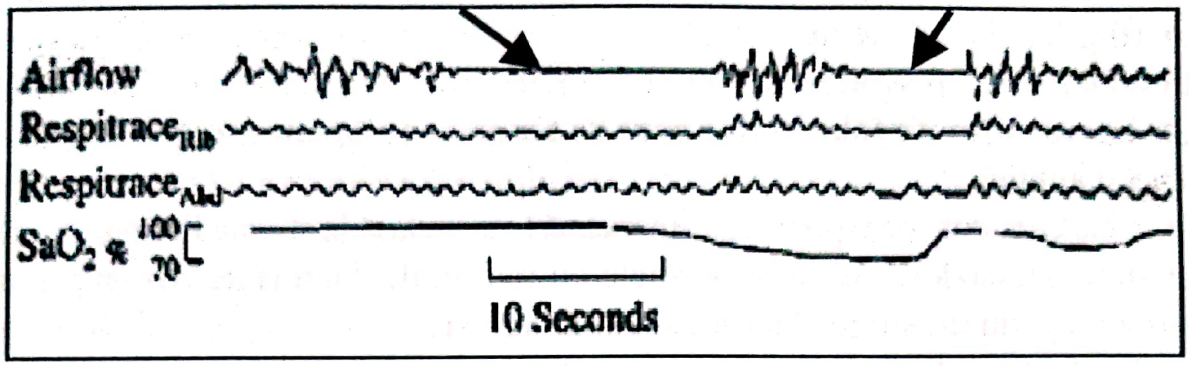


IV.1.9. Screening-ul şi diagnosticul pentru apneea de somn

- Între diabetul zaharat tip 2 şi apneea de somn există o relaţie complexă: aproximativ o treime din persoanele cu DZ tip 2 au apnee de somn
- Ambele condiţii se asociază cu creşterea riscului cardiovascular
- În Consensul elaborat în iunie 2008 referitor la diabetul zaharat tip 2 şi apneea de somn IDF recomandă efectuarea screening-ului la persoanele care prezintă [102]:
  - episoade de apnee cu sau fără sforăit
  - somnolenţă diurnă
  - hipertensiune arterială refractară la tratament
- Testarea iniţială constă în aplicarea unui chestionar specific, urmată, în cazul celor cu scor mare, de evaluarea ambulatorie prin puls-oximetrie sau monitorizare portabilă la domiciliu [84]
- Dacă rezultatele acestor investigaţii sunt sugestive pentru prezenţa apneei de somn, se va efectua testul diagnostic cu ajutorul polisomnografului [84]. În figura 18 este ilustrat un traseu respirator înregistrat prin polisomnografie, pe care se evidenţiază întreruperi repetate ale fluxului respirator cu durată de 10-15 secunde [date din arhiva Clinicii de Pneumoftiziologie Cluj Napoca, Conf. Dr. Doina Todea].

Scanned with OKEN Scanner

Figura 18. Înregistrarea fluxului respirator prin polisomnografie



IV.2. Evaluarea/ cuantificarea riscului cardiovascular

Cuantificarea riscului cardiovascular este un element important pentru managementul clinic deoarece metodele acestuia vor fi aplicate în funcție de clasa clinică de risc. Încadrarea în una din clasele de risc va permite stabilirea tipului de prevenție şi a obiectivelor terapeutice pentru fiecare din factorii de risc identificați [37].

Există în acest moment 3 metode validate şi recomandate de ghidurile internaționale pentru calculul riscului cardiovascular: ***scorul Framingham, diagrama SCORE, scorul UKPDS***. La acestea se adaugă şi ***modelul Archimedes*** care din august 2008 poate fi accesat la adresa http://www.diabetes.org/diabetesPHD. Fiind foarte recent nu este deocamdată menționat în ghiduri.

Primele trei metode evaluează riscul de boală cardiovasculară pe termen scurt (10 ani), în timp ce ultima estimează atât riscul pe termen scurt, cât şi riscul pe termen lung (lifetime risk sau riscul la 30 de ani).

Cuantificarea riscului cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat şi boală cardiovasculară nu are relevanță, deoarece riscul este oricum foarte crescut!

Redăm în continuare caracteristicile principalelor metode de cuantificare a riscului cardiovascular.

IV.2.1.Scorul Framingham (anexa 3) [5, 103]:

- Utilizează 6 factori de risc: sex, vârstă, starea de fumător, colesterolul total, HDLcolesterolul, tensiunea arterială sistolică.

Scanned with OKEN Scanner

- Stratificarea în clase de risc:
  - < 10% risc scăzut
  - 10-20% risc moderat
  - ≥ 20% risc crescut.
- Avantaje : uşor de folosit, ţine cont de terapia antihipertensivă
- Dezavantaje:
  - se bazează doar pe o populaţie americană (cea inclusă în studiul Framingham)
  - subevaluează riscul la persoanele cu mai mulţi factori de risc exprimaţi moderat sau un singur factor exprimat agresiv
  - nu oferă predicţie pentru teritoriul cerebrovascular

IV.2.2. Diagramele SCORE (anexa 4) [104]:

- Sunt metode de predicţie europene oferite în două variante:
  - pentru regiunile cu risc scăzut
  - pentru regiunile cu risc crescut. Deoarece România se încadrează în ceea de-a doua grupă, în continuare vom vorbi numai despre această variantă a diagramelor SCORE
- Oferă predicţie la 10 ani asupra mortalităţii cardiovasculare
- Utilizează 5 factori majori de risc: sex, vârstă, starea de fumător, colesterol total, tensiune arterială sistolică
- Stratificarea în clase de risc:
  - < 1% risc scăzut,
  - 1-5% risc moderat
  - ≥ 5% risc crescut.
- Avantaje:
  - se bazează pe populaţia europeană
  - este uşor de folosit
  - prin utilizarea variantei electronice (www.escardio.org) se poate alege perioada de predicţie, oferă imagini ale ponderii factorilor de risc în determinarea RCV, oferă automat pe baza RCV calculat obiectivele terapeutice corespunzătoare
- Dezavantaj: subevaluează riscul la anumite categorii (de exemplu diabet, sindrom metabolic, rude ale persoanelor cu boală cardiovasculară prematură).

IV.2.3. Softul UKPDS (anexa 5) [105]:

- Se adresează specific persoanelor cu diabet zaharat tip 2
- Oferă predicţie pentru patru categorii de obiective clinice:
  - morbiditate coronariană

Scanned with OKEN Scanner

- morbiditate cerebrovasculară
- mortalitate coronariană
- mortalitate cerebrovasculară

• Utilizează 10 factori de risc: vârsta, durata diabetului, sexul, etnicitatea, prezența fibrilației atriale, starea de fumător, A1c, colesterol total, HDL-colesterol şi tensiune arterială sistolică
• Stratificarea în clase de risc:
  - < 15% risc scăzut
  - 15-30% risc moderat
  - ≥ 30% risc crescut.
• Avantaj: este metoda cea mai potrivită pentru persoanele cu DZ tip 2 deoarece foloseşte atât factori specifici diabetului (durată, echilibru glicemic), cât şi prezența fibrilației atriale
• Dezavantaj: utilizarea sa necesită existența unui computer

În tabelul 17 sunt redate recomandările Federației Internaționale de Diabet referitoare la evaluarea riscului cardiovascular [85].

Tabelul 17. Identificarea şi evaluarea riscului cardiovascular la persoanele cu DZ tip 2 [85]

Cuantificarea RCV se va face inițial în momentul depistării DZ şi ulterior, minim o dată pe an, prin evaluarea: • Istoric de boală cardiovasculară • Vârsta • Prezența obezității abdominale • Fumat, profil lipidic, istorie familială de BCV • Prezența altor componente ale sindromului metabolic • Prezența fibrilației atriale
Pentru cuantificarea RCV la persoanele cu DZ se vor utiliza numai diagramele de risc specifice! Nu se vor utiliza diagramele utilizate în populația generală!

IV.2.4. Modelul Archimedes [12] **(anexa 6)**:
• A fost creat prin combinarea rezultatelor din mai multe studii clinice randomizate efectuate la persoane cu disglicemie
• Poate fi folosit pentru calcularea riscului individual de apariție a:
  - Bolii cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral)
  - Diabetului zaharat

Scanned with OKEN Scanner

• Complicațiilor microvasculare ale DZ

• Este un model matematic complex care utilizează peste 20 de variabile, inclusiv medicația concomitentă

• Poate fi folosit de către medic în scop educativ, dar şi direct de către pacient care, prin vizualizarea grafică a reducerii riscului, se poate convinge singur de importanța controlului factorilor de risc

• Varianta cea mai accesibilă a modelului este disponibilă la www.http://diabetes.org/diabetesPHD

IV.2.5. Alte metode de cuantificare a riscului cardiovascular

• ***Evaluarea riscului pe criterii clinice***: În luna martie a anului 2008, au fost publicate rezultatele unei analize a studiului NHANES I referitoare la acuratețea evaluării riscului cardiovascular la 5 ani doar pe criterii clinice atunci când există dificultăți în determinarea parametrilor biochimici (anexa 7) [106]. Au fost utilizate două modele care luau în considerare *vârsta, tensiunea arterială sistolică, statusul de fumător, prezența diabetului zaharat*. În modelul bazat pe laborator a mai fost introdusă valoarea colesterolului total, în timp ce în modelul fără analize de laborator, aceasta a fost înlocuită cu valoarea *indicelui de masă corporală*. Deşi există anumite limite ale studiului în ceea ce priveşte metoda de evaluare a riscului cardiovascular, rezultatele au demonstrat că atunci când accesul la laborator este dificil, o bună estimare a riscului se poate face şi prin metode neinvazive.

• ***Numărarea factorilor de risc*** este utilă în situații speciale când nu se pot aplica alte metode de cuantificare:

- diabet zaharat fără alți factori de risc = risc scăzut
- diabet zaharat + 2 sau mai mulți factori de risc = risc crescut
- diabet zaharat + talie hipertensivă = diabet zaharat + sindrom metabolic = risc foarte crescut

IV.2.6. Alte condiții asociate cu riscul cardiovascular

Există o serie de condiții clinice care, deşi nu sunt incluse în diagramele de cuantificare a riscului cardiovascular, reprezintă factori de risc controlabili care contribuie la complexul patogenetic al riscului cardiovascular, micro- şi macroangiopatiei. Ele au totodată un rol în evaluarea riscului cardiovascular global, în funcție de judecata clinică. Evaluarea acestor condiții poate fi uneori dificilă, necesitând investigații complexe şi stabilirea unor

Scanned with OKEN Scanner

diagnostice diferenţiale, dar poate fi necesară pentru efectuarea ulterioară a unui management clinic corect şi complet. Vom descrie în continuare cele mai importante condiţii clinice asociate cu riscul cardiovascular:

• **Hipoglicemiile** frecvente pot determina agravarea complicaţiilor macrovasculare, prin mecanisme care includ vasoconstricţia şi eliberarea de citokine inflamatorii [107]. Acest aspect trebuie luat în considerare, deoarece obţinerea unui control glicemic optim se face de cele mai multe ori cu preţul apariţiei hipoglicemiilor. Astfel, la fiecare control trebuie efectuată o anamneză ţintită referitoare la frecvenţa şi severitatea hipoglicemiilor, iar obiectivele glicemice trebuie adaptate în funcţie de prezenţa şi severitatea complicaţiilor micro- şi macrovasculare, a comorbidităţilor şi a speranţei de viaţă [57, 108]

• **Ficatul gras nonalcoolic** (de la steatoza simplă, la steatohepatită nonalcoolică ce poate progresa spre ciroză şi cancer hepatic) este considerat manifestarea hepatică a insulinorezistenţei. Prezenţa sa reprezintă un marker al riscului cardiometabolic, deoarece există o asociere extrem de puternică între modificarea structurii hepatice şi prezenţa diabetului zaharat, a obezităţii şi a sindromului metabolic [109]

• **Depresia** se asociază frecvent cu diabetul zaharat şi necesită o identificare sistematică deoarece consecinţele sale se manifestă pe mai multe planuri [110]:

- frecvenţa mai mare a dizabilităţilor funcţionale
- reducerea aderenţei la dietă, exerciţiu fizic, medicaţie şi automonitorizare
- echilibru metabolic mai precar şi agravarea complicaţiilor cronice,
- creşterea costurilor îngrijirii şi creşterea mortalităţii,
- afectarea semnificativă a calităţii vieţii persoanelor cu diabet

Pre-screening-ul pentru depresie se poate realiza prin două întrebări simple:

- Aţi fost trist/abătut/necăjit în ultimele două săptămâni, aproape în fiecare zi?
- V-aţi pierdut interesul/plăcerea pentru majoritatea activităţilor pe care le făceaţi de obicei (în ultimele două săptămâni, aproape în fiecare zi)?

Dacă răspunsul la oricare din aceste întrebări este pozitiv, pacientului i se va aplica un chestionar detaliat de screening al depresiei sau va fi evaluat de psiholog prin interviu dirijat.

• **Anemia** (Hb<12 g/dl) este o condiţie clinică frecventă, dar adesea neglijată la persoanele cu diabet. Prezenţa sa se asociază cu creşterea riscului de complicaţii micro- şi macrovasculare, având totodată valoare prognostică nefavorabilă în cazul apariţiei complicaţiilor acute severe [111].

• **Disfuncţia erectilă** este considerată atât o condiţie clinică, cât şi un marker

Scanned with OKEN Scanner

al progresiei bolii cardiovasculare aterosclerotice, motiv pentru care ar trebui investigată la toți pacienții cu diabet zaharat [112]. Ea se poate depista prin anamneză dirijată, dar şi prin chestionare specifice. Un aspect important al identificării disfuncției erectile rezultă şi din tratamentul acestei afecțiuni, dacă ținem cont de faptul că inhibitorii de fosfodiesterază – 5 (sildenafil citrat, vardenafil HCl şi tadalafil) au proprietăți cardioprotectoare.

- **Hiperuricemia**- face parte din diagnosticul extins al sindromului metabolic, existând şi studii care au demonstrat că se corelează cu ceilalți factori de risc cardiovascular (dislipidemie, obezitate, hipertensiune arterială) [113].
- **Factorii psihosociali** reprezintă de asemenea factori de risc cardiovascular independenți, în special datorită faptului că pot induce un stil de viață prorisc: fumat, consum crescut de alcool sau de grăsimi, sedentarism şi accesul redus la îngrijirea medicală. Cei mai importanți factori psihosociali asociați cu prezența sindomului metabolic la persoanele cu DZ tip 2 sunt: insatisfacția conjugală şi venitul redus [114].

IV.2.7. Concluzii

În pofida controverselor legate de utilizarea diagramelor de risc cardiovascular sau a diagnosticării sindromului metabolic la persoanele cu diabet, este de necontestat faptul că aceste gesturi simple au un impact deosebit atât asupra medicului, cât şi asupra pacientului, **motivându-i în intensificarea managementului clinic, respectiv în creşterea aderenței/complianței la terapie**.

În practică avem următoarele circumstanțe:

- Medicul poate accesa programul Archimedes şi/sau softul UKPDS, dacă nu
- Calculează riscul cu ajutorul diagramelor SCORE sau Framingham sau utilizează noua diagramă bazată pe parametri non-invazivi
- Dacă nici una din aceste variante nu e posibilă, se vor număra factorii de risc.

Indiferent de metoda de evaluare a riscului, dacă acesta este foarte crescut se sugerează colaborarea cu cardiologul.

IV.3. Stabilirea obiectivelor terapeutice

Există în momentul actual mai multe seturi de recomandări referitoare la obiectivele controlului multifactorial la persoanele cu diabet zaharat. Deşi

Scanned with OKEN Scanner

pentru majoritatea obiectivelor terapeutice există un consens al diferitelor foruri internaţionale în ceea ce priveşte valorile parametrilor respectivi, divergenţele de opinii se referă la stabilirea obiectivelor pentru controlul glicemic.

Redăm în tabelul 18 obiectivele recomandate de Asociaţia Americană de Diabet (2008) şi de Federaţia Internaţională de Diabet (2005 şi 2007).

Tabelul 18. Obiectivele controlului factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat [65, 74, 85]

Obiective	Recomandările ADA 2008	Recomandările IDF 2005	Recomandările IDF 2007
Controlul glicemic A1c Glicemia preprandială din sânge capilar Glicemia postprandială din sânge capilar	< 7% (< 6%) 90-130 mg/dl < 180 mg/dl	< 6.5% < 110 mg/dl < 145 mg/dl	< 6.5% < 100 mg/dl < 140 mg/dl
Controlul tensional TA	<130-80 mmHg	< 130-80 mmHg	-
Controlul lipidic LDL colesterol Trigliceride HDL colesterol	< 100 (<70)mg/dl < 150 mg/dl ≥40 (≥ 50) mg/dl	< 95 mg/dl < 200 mg/dl ≥ 39 mg/dl	-
Controlul ponderal Normoponderali Supraponderali şi obezi	Menţinerea greutăţii ↓ greutăţii cu minim 10%	Menţinerea greutăţii ↓ greutăţii cu minim 10%	-
Statusul protrombotic	Terapie antiplachetară	Terapie antiplachetară	-
Statusul proinflamator	Abandonarea fumatului	Abandonarea fumatului	-

IV.3.1 Controlul glicemic vizează în principal valori ale hemoglobinei glicozilate (A1c) sub 7%, sau, în cazuri individuale chiar sub 6%, atunci când acest obiectiv poate fi obţinut fără hipoglicemii semnificative.

Pe baza recomandărilor ghidurilor actuale de management al DZ tip 2 şi a rezultatelor trialurilor clinice, noi am propus o clasificare a obiectivelor glicemice în optime, rezonabile şi care necesită obligatoriu realizarea intervenţiei terapeutice (Tabelul 19) [57].

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 19. Interpretarea valorilor A1c [57]

A1c<6.5% Obiectiv optim	A1c< 7% Obiectiv rezonabil	A1c≥7% Intervenție terapeutică

În ceea ce privește ritmul determinării A1c, ADA recomandă ca analiza să fie efectuată [74]:

- Cel puțin de 2 ori pe an la persoanele cu control glicemic stabil
- De 4 ori pe an în cazul modificării terapiei antihiperglicemiante sau atunci când nu sunt atinse obiectivele glicemice
- Determinarea A1c prin metoda „point-of-care" (metoda rapidă prin chimie uscată) favorizează luarea rapidă a unor decizii terapeutice.

Deoarece între valoarea A1c şi media glicemiilor din ultimele 2-3 luni există o corelație strânsă, în cazul în care din diverse motive nu poate fi determinată A1c aceasta poate fi estimată prin media glicemiilor de la automonitorizare, conform tabelului 20 [74]. Sugerăm ca în cazul utilizării acestei corelații să fie determinate profile glicemice în minim 6 puncte (pre- şi postprandiale).

Tabelul 20. Corelația între valoarea A1c şi media glicemică din ultimele 2-3 luni [74]

A1c (%)	Media glicemiilor	
	mg/dl	mmol/l
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

IV.3.2. Controlul tensiunii arteriale [74, 85]:

- Are ca obiectiv terapeutic obținerea şi menținerea unei TA<130/80 mmHg
- Realizarea acestui obiectiv necesită în cele mai multe cazuri asocierea mai multor clase de agenți hipotensori
- Tensiunea arterială va fi monitorizată cu ocazia fiecărei vizite la medicul

Scanned with OKEN Scanner

specialist şi mai frecvent de către medicul de familie

IV.3.3. Controlul lipidic [16, 74, 115]

- Obiectivul primar al al terapiei normolipemiante este obținerea unui LDL colesterol sub 100 mg/dl
- Opțional, în funcție de judecata clinică, la persoanele cu boală cardiovasculară manifestă, acest obiectiv poate fi chiar mai strâns (sub 70 mg/dl), existând evidențe care susțin beneficiul reducerii suplimentare a LDL colesterolului în reducerea riscului cardiovascular
- Obiectivul secundar este reducerea nonHDL colesterolului sub 130 mg/dl, respectiv sub 100 mg/dl la cei cu BCV manifestă, mai ales dacă valoarea TG este peste 200 mg/dl
- După atingerea obiectivelor pentru LDL colesterol şi non HDL colesterol se recomandă creşterea valorii HDL colesterolului >40 mg/dl la bărbați şi >50 mg/dl la femei.
- În cazul hipertrigliceridemiei severe se va iniția prompt terapia cu fibrați sau acid nicotinic (în cazul contraindicațiilor la fibrat) în scopul prevenirii pancreatitei acute
- Ritmul monitorizării profilului lipidic va fi:
  - o dată pe an la cei fără dislipidemii
  - la 4-6 săptămâni sau până la atingerea obiectivelor la cei cu dislipidemii
  - la 3-6 luni, după atingerea obiectivelor.

IV.3.4. Controlul obezității [74, 85]

- Obiectivul primar al managementului obezității este reducerea cu minim 10% a greutății corporale la toate persoanele obeze/supraponderale cu diabet zaharat
- Obiectivul secundar este obținerea şi menținerea unui IMC sub 25 kg/m^2
- Greutatea corporală şi circumferința abdominală vor fi măsurate cu ocazia fiecărui control.

Dacă există posibilitatea efectuării analizei corporale prin bioimpedanță (InBody) se vor evalua la fiecare control cantitatea de grăsime şi de țesut muscular care pot evolua divergent (creşte masa musculară şi scade masa grasă), astfel încât practic greutatea totală poate să rămână nemodificată.

Scanned with OKEN Scanner

IV.3.5. Controlul statusului protrombotic şi proinflamator se realizează prin optimizarea stilului de viaţă, în special abandonarea fumatului, şi utilizarea terapiei antiplachetare. Nu se recomandă nici o metodă curentă de monitorizare.

IV.3.6. Obiectivele terapeutice pentru persoanele cu diabet zaharat şi boală coronariană

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) şi Asociaţia Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) au propus obiective terapeutice specifice pentru persoanele cu diabet zaharat şi boală coronariană, deci categoria cu cel mai crescut risc cardiovascular (tabelul 21) [91].

Tabelul 21. Obiectivele terapeutice pentru persoanele cu diabet zaharat şi boală coronariană (după [91])

Parametru	Obiectiv
Tensiunea arterială	
• TA	< 130/80 mmHg
• În caz de afectare renală sau proteinurie >1g/24h	< 125/75mmHg
Controlul glicemic	
• A1c	≤ 6.5%
• Glicemia bazală	< 108 mg/dl
• Glicemia postprandială la persoanele cu DZ tip 2	< 135 mg/dl
• Glicemia postprandială la persoanele cu DZ tip 1	135-160 mg/dl
Controlul lipidic	
• Colesterol total	< 175 mg/dl
• LDL colesterol	≤ 70 mg/dl
• HDL colesterol	
• Bărbaţi	> 40 mg/dl
• Femei	> 46 mg/dl
• Trigliceride	< 150 mg/dl
• Colesterol total/HDL colesterol	< 3
Abandonarea fumatului	Obligatorie
Activitate fizică	Minim 30-45 minute/zi
Controlul ponderal	
• IMC	< 25 kg/m²
• Supraponderе/obezitate	Scădere în greutate cu minim 10%
• Circumferinţa abominală	
• Bărbaţi	< 94 cm
• Femei	< 80 cm

Scanned with OKEN Scanner

IV.3.7. Obiectivele terapeutice pentru persoanele cu risc cardiometabolic

În aprilie 2008 ADA şi American College of Cardiology (ACC) au elaborat un ***consens referitor la managementul persoanelor cu risc cardiometabolic*** [116]. Recomandările din acest consens se referă la obiectivele lipidice (LDL colesterol, colesterol non-HDL şi apoB), stratificate în funcție de severitatea riscului (tabelul 22).

Tabelul 22. Obiectivele terapeutice pentru persoanele cu risc cardiometabolic şi modificări lipoproteice [116]

Categorie	Obiective		
	LDL colesterol (mg/dl)	Colesterol non- HDL (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
Pacienți cu risc foarte crescut, inclusiv: 1) boală cardiovasculară cunoscută sau 2) diabet zaharat plus cel puțin un factor de risc cardiovascular major	< 70	< 100	< 80
Pacienți cu risc crescut, inclusiv: 1) fără diabet sau boală cardiovasculară cunoscută, dar cu cel puțin 2 factori de risc cardiovascular majori 2) diabet zaharat fără alți factori de risc	< 100	< 130	< 90

Se remarcă recomandarea determinării ApoB ca obiectiv lipidic, ceea ce este aproape imposibil de realizat în practică.

Scanned with OKEN Scanner

Addendum

În luna numărul din august 2008 al European Heart Journal Supplements, a fost publicat un articol care sugerează faptul că frecvența cardiacă ar trebui considerată nu doar un biomarker, ci şi un factor de risc cardiovascular. Un biomarker poate fi considerat factor de risc dacă intervențiile terapeutice care modifică parametrul respectiv determină modularea consecutivă a riscului. În acest caz, o serie de studii observaționale, epidemiologice şi trialuri clinice randomizate au demonstrat că frecvența cardiacă este un marker al mortalității cardiovasculare, independent de factorii de risc tradiționali. Frecvența cardiacă de repaus s-a asociat direct cu mortalitatea totală, cardiovasculară şi cu rata de apariție a evenimentelor cardiovasculare în populația generală, la pacienții cu hipertensiune arterială şi la cei cu boală coronariană. Tria-luri clinice intervenționale au demonstrat că reducerea frecvenței cardiace determină scăderea riscului cardiovascular, relația dintre cele două variabile fiind plauzibilă, puternică, gradată şi independentă de alți factori de risc. Două studii randomizate, placebo-controlate, incluzând peste 16.000 de pacienți (BEAUTIFUL şi SHIFT) se află actualmente în desfăşurare şi au ca obiectiv evaluarea efectelor reducerii frecvenței cardiace la persoanele cu boală coronariană. Rezultatele lor vor aduce argumentul final pentru transformarea statutului frecvenței cardiace din marker al riscului în factor de risc cardiovascular [Borer JS. Heart rate: from risk marker to risk factor. European Heart Journal Supplements, 2008, 10 (Suppl F): F2-F6].

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul V
OPTIMIZAREA STILULUI DE VIAȚĂ

V.1. Introducere..... 80
V.2. Alimentația anti-risc..... 80
V.3. Exercițiul fizic..... 83
V.4. Abandonarea fumatului..... 84
V.5. Igiena somnului..... 84
V.6. Consumul de alcool, cafea şi ceai 85

Scanned with OKEN Scanner

V.1. Introducere

Optimizarea stilului de viață (OSV) reprezintă o condiție esențială și obligatorie pentru prevenția bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat și va fi implementată chiar de la diagnosticarea bolii.

> OSV este atât un ***obiectiv*** al managementului clinic, cât și o ***metodă*** prin care facilităm controlul celorlalți factori.

OSV se referă la transformarea stilului de viață pro-risc (a se vedea capitolul I.1.1.și tabelul 1) în stil de viață anti-risc. Acesta este definit prin:

- Alimentația anti-risc cu toate componentele sale
- Activitatea fizică moderată zilnică
- Starea de nefumător
- Igiena somnului
- Consumul rezonabil de alcool, cafea și ceai
- Coabitarea cu stresul psihosocial

Efectele OSV sunt multifactoriale, vizând deci toate aspectele riscului cardiovascular:

- Controlul glicemic
- Controlul ponderal
- Controlul lipidic
- Controlul tensional
- Controlul sindromului metabolic

> Optimizarea stilului de viață ocupă un rol foarte important în managementul clinic din diabetul zaharat, în toate etapele spectrului (capitolul II), chiar și atunci când farmacoterapia este pe prim plan

Un rol extrem de important în OSV îl au ***educația terapeutică*** și ***monitorizarea*** efectelor ei.

V.2. Alimentația anti-risc

În anul 2007, a fost elaborat un statement al American Heart Asso-

Scanned with OKEN Scanner

ciation şi American Diabetes Association referitor la prevenţia bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat [90] care recomandă utilizarea **dietoterapiei** astfel:

- În scopul scăderii în greutate sunt necesare:
  - reducerea consumului zilnic de grăsimi la < 30% din aportul energetic
  - creşterea timpului alocat exerciţiului fizic
  - ajustarea aportului energetic zilnic, în funcţie de greutatea iniţială
  - aceste modificări, însoţite de un contact regulat medic-pacient pot determina o scădere ponderală cu 5-7% din greutatea iniţială, dar şi reducerea valorilor tensiunii arteriale.
- În scopul reducerii LDL colesterolului:
  - se va reduce consumul de grăsimi saturate la < 7% din totalul caloric
  - aportul de colesterol va fi limitat la < 200 mg/zi
  - consumul de acizi graşi *trans* va fi < 1% din totalul caloric zilnic
- Se va încuraja consumul zilnic de fibre alimentare (minim 14 g fibre la 1000 kcal)
- Atât la persoanele normotensive, cât şi la hipertensivi se recomandă limitarea aportului de sodiu la 1200-2300 mg/zi (echivalent cu < 4 grame sare/zi)

Referitor la consumul anumitor grupe de alimente există evidenţe care demonstrează că:

- Aportul zilnic a minim 3 porţii de fructe şi legume, în special a celor bogate în carotenoizi, vitamina C sau a vegetalelor cu frunze verzi, se asociază cu reducerea cu 27% a riscului de boală cardiovasculară [117].
- Consumul zilnic a minim 3 porţii cereale integrale şi fibre se asociază cu reducerea cu 27% a riscului de boală coronariană [117].
- Consumul a cca 100 grame de oleaginoase/săptămână (nuci, alune, seminţe) se asociază cu reducerea cu 35% a riscului de infarct miocardic [117].
- Consumul săptămânal de peşte s-a asociat cu reducerea cu 17% a riscului de mortalitate coronariană şi cu 27% a riscului de infarct miocardic non-fatal [117]. Din această cauză se recomandă 2 sau mai multe porţii de peşte pe săptămână, acesta fiind o excelentă sursă de acizi graşi omega-3 [74].
- Consumul crescut alimente preparate prin prăjire, cu conţinut mare de produşi avansaţi de glicozilare de provenienţă alimentară, determină alterarea acută a funcţiei endoteliale, contribuind la apariţia şi agravarea complicaţiilor micro- şi macrovasculare [62].

Scanned with OKEN Scanner

• Limitarea ingestiei alimentelor cu conținut crescut de purine (carne roșie, organe, sardine, icre), scăderea ingestiei de glucide simple și alcool, precum și consumul crescut de lichide noncalorice s-au dovedit eficiente în reducerea acidului uric [118].

O mențiune aparte referitoare la alimentația anti-risc trebuie făcută pentru **sindromul metabolic**. Având în vedere rolul nutriției în geneza componentelor sindromului metabolic, obiectivele dietei sunt: scăderea ponderală, ameliorarea insulinorezistenței și a hiperinsulinismului compensator, controlul dislipidemiei aterogene, prevenirea/controlul diabetului zaharat, controlul tensional, normalizarea uricemiei.

Recomandările se vor face în funcție de istoria nutrițională personală și vizează atât reducerea aportului caloric, cât și modificarea compoziției dietei. Nu există un consens referitor la un anumit tip de alimentație în sindromul metabolic, dar rezultatele studiilor [119-122] sugerează că dieta mediteraneană, mai ales atunci când este hipocalorică, ar aduce cele mai mari beneficii.

Pentru **dislipidemia aterogenă** din sindromul metabolic se fac următoarele mențiuni:

- Substituția proteinelor animale cu cele vegetale, în special tip soia, produce reducerea LDL colesterolului și a trigliceridelor.
- Substituirea glucidelor, cu deosebire a celor simple, cu proteine animale scade col-LDL, TG și crește HDLcolesterolul. Sursele recomandă pentru proteine: soia, pește, carne de pui sau curcan (mai ales carnea albă), nuci, fasole, ciuperci.
- Sursele recomandate pentru glucidele complexe: legume , fructe, cereale integrale. Glucidele simple vor fi limitate la <1% din totalul caloric.
- Se va limita aportul de alimente cu "indice glicemic" crescut
- Aportul de pește cu conținut crescut de acizi grași omega-3 (tip somon de 2x/săptămână) reduce trigliceridele, dar și procentul particulelor LDL mici și dense. Efectul de scădere al TG prin acizii grași omega-3 apare la un consum de 2-4 g/zi.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, trebuie să recomandăm o ***dietă anti-risc cardiometabolic***, adică:

- Antiaterogenă
- Antiobezogenă
- Antihiperglicemiantă
- Antihipertensinogenă
- Antiuricemiantă
- Antitrombogenă

} Toate acestea reduc stresul oxidativ!

V.3. Exercițiul fizic

ADA recomandă efectuarea de exerciții aerobice de intensitate moderată/mare (50-70% din frecvența cardiacă maximă) minim 150 minute/ săptămână, iar în absența contraindicațiilor specifice se recomandă efectuarea exercițiilor de rezistență de 3 ori pe săptămână [74].

Concluziile unei meta-analize care a inclus peste 5000 de articole referitoare la beneficiile exercițiului fizic în DZ tip 2 sugerează că [123]:

- Persoanele cu DZ tip 2 ar trebui să practice un exercițiu fizic uşor/moderat cel puțin 3 zile neconsecutive săptămânal
- Înainte de inițierea unui program structurat de exercițiu fizic se va efectua o evaluare completă a prezenței complicațiilor micro- şi macrovasculare care ar putea fi exacerbate de efortul fizic intens
- Exercițiul fizic determină:
  - prelungirea acțiunii insulinei
  - ameliorarea susținută a controlului glicemic şi a sensibilității la insulină
  - reducerea LDL colesterolului şi a trigliceridelor
  - creşterea HDL colesterolului
  - scăderea tensiunii arteriale
  - ameliorarea funcției endoteliale şi reducerea inflamației
- Efectele benefice ale exercițiului fizic acut durează 2-3 zile
- Automonitorizarea glicemică este importantă în special la pacienții insulinotratați, înainte, în timpul şi după un exercițiu fizic susținut pentru a evalua răspunsul glicemic la efort şi a efectua modificări corespunzătoare de farmacoterapie şi dietă, atunci când este necesar.

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul 23 sunt redate câteva dintre activitățile fizice cu efecte benefice asupra bolii cardiovasculare aterosclerotice [124].

Tabelul 23. Tipul activităților fizice cu efecte benefice asupra bolii cardiovasculare aterosclerotice şi consumul caloric corespunzător [124]

Activitate fizică	Consum caloric/oră
Curățenie în casă	200-250
Grădinărit	300
Exerciții aerobice	350
Badminton	300
Mers pe jos	400
Alergare uşoară	400-500
Înot	600

V.4. Abandonarea fumatului

Fumatul reprezintă unul din cei mai importanți factori de risc modificabili. Mai multe trialuri clinice au demonstrat importanța abandonării fumatului în reducerea riscului cardiovascular, fiind dovedit faptul că excesul de risc cardiovascular datorat fumatului scade cu 50% în primii doi ani şi este anulat la aproximativ 3-5 ani de la abandonarea obiceiului [125].

Recomandările AHA/ADA referitoare la oprirea fumatului în cazul persoanelor cu diabet sunt [90]:

- Se va evalua statusul de fumător la fiecare consultație
- Orice fumător va fi sfătuit să abandoneze fumatul la fiecare întâlnire cu medicul
- Va fi evaluată de fiecare dată dorința de a abandona
- Pacientul va fi asistat şi consiliat pentru dezvoltarea unui plan de abandonare a fumatului
- Urmărirea planului, încadrarea în programe speciale de asistență şi farmacoterapia sunt de asemenea indicate.

V.5. Igiena somnului

Scurtarea perioadei de somn şi apneea în somn se asociază cu creşterea riscului cardiovascular, astfel încât o bună igienă a somnului este necesară pentru controlul factorilor de risc cardiovascular. În acest sens se recomandă [126]:

Scanned with OKEN Scanner

- Stabilirea şi respectarea unui orar de culcare şi de trezire care să includă minim o oră de somn înainte de miezul nopţii
- Evitarea somnului în timpul zilei
- Evitarea consumului de alcool şi cofeină cu 4-6 ore înainte de culcare
- Evitarea consumului de alimente condimentate, hipercalorice şi a dulciurilor concentrate cu 4-6 ore înainte de culcare
- Practicarea unui exerciţiu fizic de intensitate moderată în cursul după amiezii

V.6. Consumul de alcool, cafea şi ceai

- Dacă se consumă alcool [90]:
  - va fi limitat la maxim o porţie pe zi pentru femei, respectiv două porţii pe zi pentru bărbaţi
  - o porţie de alcool este definită ca: 350 ml bere, 120 ml vin sau 45 ml tărie
  - consumul de alcool nu este recomandat în perioadele când se doreşte reducerea ponderală şi nici în cazul prezenţei hipertrigliceridemiei sau a altor condiţii cronice (hepatopatie, nefropatie, neuropatie etc)
- Deşi nu există recomandări specifice referitoare la **consumul de cafea**, există evidenţe conform cărora cofeina în cantităţi moderate (500 mg/zi) determină creşterea mediei glicemice zilnice şi o exacerbare a glicemiei postprandiale, prin mecanisme incomplet elucidate [127]. Aceste date au desigur nevoie de confirmare prin trialuri clinice mai ample, dar atrag totuşi atenţia asupra potenţialului beneficiu al limitării consumului de cafea la persoanele cu diabet zaharat.
- Ceaiul negru şi ceaiul verde au efecte antioxidante şi se recomandă preferenţial persoanelor cu diabet [128].

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI
FARMACOTERAPIA RISCULUI CARDIOVASCULAR

VI.1. Introducere..... 88
VI.2. Farmacoterapia controlului glicemic..... 90
VI.2.1. Controlul glicemic în diabetul zaharat tip 2..... 90
VI.2.2. Controlul glicemic în diabetul zaharat tip 1..... 101
VI.3. Farmacoterapia controlului tensional.....101
VI.4. Farmacoterapia controlului lipidic..... 106
VI.4.1. Statinele..... 107
VI.4.2. Fibrații..... 111
VI.4.3. Acidul nicotinic..... 113
VI.4.4. Inhibitorii absorbției colesterolului..... 114
VI.4.5. Rezinele..... 114
VI.4.6. Acizii graşi omega 3..... 115
VI.4.7. Terapia antihiperlipidemiantă combinată..... 115
VI.5. Farmacoterapia controlului ponderal..... 118
VI.5.1. Sibutramina..... 119
VI.5.2. Orlistat..... 119
VI.5.3. Rimonabant..... 120
VI.5.4. Intervenții chirurgicale..... 121
VI.6. Farmacoterapia controlului plachetar..... 125
VI.6.1. Aspirina..... 125
VI.6.2. Clopidogrel..... 126
VI.7. Farmacoterapia sindromului metabolic..... 126
VI.8. Alte aspecte ale controlului riscului cardiovascular..... 128
VI.8.1. Controlul riscului cardiovascular în diabetul zaharat tip 1..... 128
VI.8.2. Controlul riscului cardiovascular în prediabet..... 128
VI.8.3. Controlul riscului cardiovascular la persoanele cu diabet şi boală cardiovasculară aterosclerotică..... 129
VI.8.4. Controlul riscului cardiovascular la persoanele cu microangiopatie..... 129
VI.8.5. Controlul altor condiții clinice şi factori de risc cardiovascular din diabetul zaharat..... 130
VI.8.6. Rolul benfotiaminei..... 131
Addendum - UKPDS după 10 ani..... 132
Addendum - Rolul benfotiaminei şi al acidului α-lipoic în prevenția complica-țiilor cronice.....136

Scanned with OKEN Scanner

VI.1.Introducere

Conceptul abordării multifactoriale, intensive şi precoce susţine utilitatea acestui tip de intervenţie asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular asociaţi diabetului zaharat.

Studiul STENO-2 [48], a demonstrat că managementul clinic care vizează toţi factorii de risc, având ca scop atingerea cât mai rapidă a obiectivelor şi menţinerea lor pe termen îndelungat, are ca rezultat reducerea semnificativă cu 20% a riscului de apariţie a evenimentelor cardiovasculare.

Există în momentul de faţă o vastă ofertă de produse farmaceutice indicate în controlul factorilor de risc cardiovascular, selectarea lor se va face pe baza recomandărilor ghidurilor internaţionale, în funcţie de profilul pacientului.

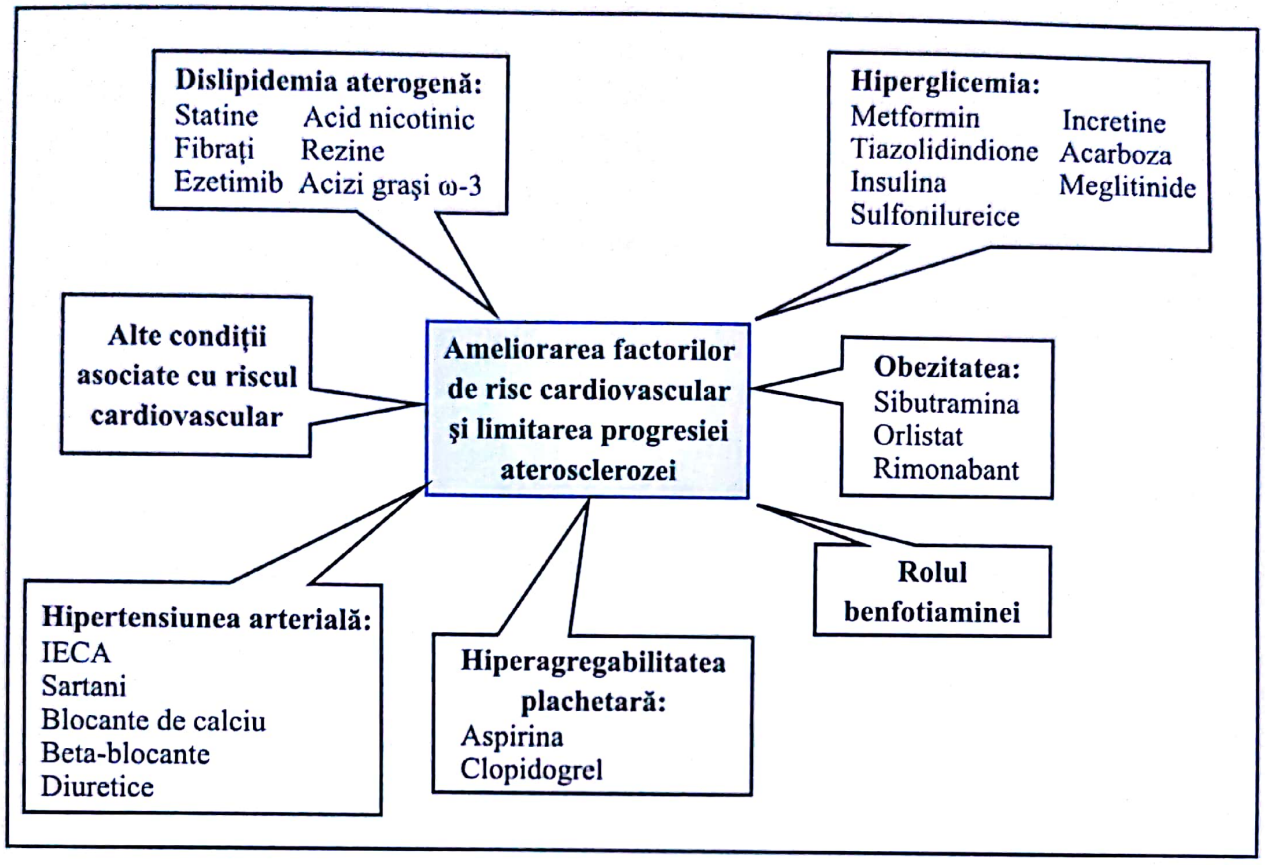
Acţiunea concertată a acestor medicamente ar trebui să aibă efecte optime asupra riscului cardiovascular prin [129]:

- Ameliorarea funcţiei endoteliale şi a complianţei arteriale
- Ameliorarea insulinorezistenţei
- Neutralitate ponderală
- Ameliorarea dislipidemiei aterogene
- Controlul hipertensiunii arteriale
- Reducerea inflamaţiei vasculare şi a markerilor surogat (CRP, microalbuminurie)
- Reducerea activităţii protrombotice
- Prevenirea sau reversibilitatea leziunilor aterosclerotice
- Efecte secundare minime
- Eficienţă maximă la un preţ minim

În figura 19 sunt redate cele mai importante clase de agenţi farmacologici utilizate în scopul reducerii riscului cardiovascular la pacienţii cu diabet zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 19. Farmacoterapia riscului cardiovascular în diabet [modificat după [130]]



IECA- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Implementarea în practică a standardelor îngrijirii pentru diabet este însă destul de dificilă. Studiul NHANES (National Health and Examination Survey 2001-2002) a demonstrat că dintre persoanele cu DZ tip 2 [131]:

- 50.2% nu au atins obiectivul pentru A1c
- 64.6% nu au atins obiectivul pentru LDL colesterol
- 52.3% nu au atins obiectivul pentru HDL colesterol
- 48.6% nu au atins obiectivul pentru trigliceride
- 53.0% nu au atins obiectivul pentru tensiunea arterială

În practică este important să identificăm barierele care împiedică realizarea unei farmacoterapii de calitate. Ele se datorează medicului, medicamentului, pacientului sau sistemului de sănătate (tabelul 24) [132].

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 24. Barierele farmacoterapiei multifactoriale [132]

- Factori datorați medicului
  - Ignoranță, aroganță, nihilism, comoditate
  - Criza de timp (obligativitatea realizării unui număr mare de consultații/zi)
  - Inerția clinică
  - Titrarea inadecvată, necurajoasă a dozelor de medicament
  - Absența unei bune relații medic-pacient
  - Teama de a nu îngreuna viața pacientului prin intensificarea tratamentului
- Factori datorați pacientului
  - Auto-monitorizare deficitară
  - Aderență/ complianță scăzute
  - Nivel intelectual redus
  - Status economic precar
  - Educație specifică nesatisfăcătoare
- Factori datorați medicamentului
  - Efecte secundare multiple
  - Regimuri insulinice complexe
  - Preț mare al medicamentelor
  - Generice de calitate îndoielnică
  - Mod dificil de administrare
  - Număr prea mare de „tablete"
- Factori datorați sistemului de sănătate
  - Preț mare al auto-monitorizării
  - Deficit de personal medical calificat
  - Dificultatea accesului la asistența medicală secundară şi terțiară

VI.2. Farmacoterapia controlului glicemic

VI.2.1 Controlul glicemic în diabetul zaharat tip 2

Importanța controlului glicemic în reducerea riscului cardiovascular din DZ tip 2 a fost demonstrată de mai multe studii clinice:

- Studiul UKPD [133] a demonstrat că scăderea cu 1% a A1c a determinat reducerea semnificativă cu:
  - 43% a riscului de amputații sau arteriopatie periferică fatală
  - 21% a deceselor datorate diabetului

Scanned with OKEN Scanner

magnerot®

magnerot®
Substanța activă: orotat de magneziu
Pentru tratamentul cu magneziu al bolilor cardiovasculare și al crampelor musculare
50 tablete

WORWAG PHARMA
Biofaktoren

perfect croit pentru protecția celulei nervoase și a inimii !

Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Scanned with OKEN Scanner

milgamma® N, capsule

benfotiamină

Scanned with OKEN Scanner

- 14% a riscului de infarct miocardic
- 12% a riscului de accident vascular cerebral

• O meta-analiză a celor mai importante trialuri clinice intervenționale, publicată în anul 2006, a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare cu până la 20% la persoanele cu DZ tip 2 tratat intensiv, comparativ cu cele tratate convențional [134].

• Trialurile clinice DIGAMI (DIabetes Glucose And Miocardial Infaction) [135-137] şi DIGAMI 2 [138] care au inclus pacienți cu DZ tip 2 spitalizați pentru sindroame coronariene acute, au demonstrat beneficiile controlului glicemic prin reducerea semnificativă a mortalității absolute pe o perioadă de până la 2 ani în grupul tratat, comparativ cu grupul de control.

• Studiul ADVANCE (11.140 pacienți) a demonstrat că un control glicemic intensiv (A1c<6.5%) obținut prin terapia cu gliclazid (monoterapie sau terapie combinată) a determinat reducerea cu 10% a riscului relativ de apariție a evenimentelor macro- şi microvasculare, în special datorită unei scăderi de 21% a riscului de apariție a nefropatiei. Extrapolând rezultatele studiului, se poate estima că o reducere cu 0.7% a A1c ar putea determina scăderea cu 1/6 a ratei evenimentelor macrovasculare [139].

Caracteristicile medicamentelor antihiperglicemiante actuale, utilizate în monoterapie, au fost sistematizate recent de către experți europeni şi americani sub forma unui consens publicat în septembrie 2006 şi reactualizat în ianuarie 2008 [140, 141]. El ar trebui să stea la baza principiilor practice ale controlului glicemic din DZ tip 2. Evident, sunt posibile adaptări în funcție de circumstanțele naționale şi loco-regionale. Eficiența scăderii A1c, demonstrată prin trialuri clinice, este determinată atât de caracteristicile intrinseci ale medicamentului, cât şi de statusul glicemic la inițiere, durata diabetului, terapia anterioară şi alți factori (tabelul 25).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 25. Sumarul caracteristicilor agenților antihiperglicemianți în monoterapie [140-142]

Intervenția	Reducerea estimată a A1c (%)	Mecanism de acțiune	Avantaje	Dezavantaje
Treapta 1: inițial				
OSV pentru scădere ponderală și exercițiu fizic	1-2		Cost redus, multiple beneficii	Insuficient pentru menținerea controlului glicemic la majoritatea persoanelor cu DZ tip 2 în primul an
Metformin	1-2	Reduce producția hepatică de glucoză	Neutru ponderal, ieftin	Reacții adverse gastro-intestinale, rar acidoză lactică
Treapta 2: terapia adițională				
Insulina	1.5-3.5	Stimulează preluarea periferică a glucozei, inhibă gluconeogeneza hepatică	Fără limită de doză, reduce hiperglicemia severă, ieftină, ameliorează profilul lipidic	Creștere în greutate, hipoglicemii, administrare injectabilă, monitorizare glicemică frecventă
Sulfonilureice	1-2	Stimulează secreția de insulină	Ieftine	Risc de hipoglicemie*, creștere în greutate
Tiazolidindione	0.5-1.4	Ameliorează sensibilitatea la insulină	Ameliorează profilul lipidic† Posibil reduc riscul de infarct miocardic†	Retenție lichidiană, risc de insuficiență cardiacă, creștere în greutate, potențial risc de infarct miocardic‡, profil lipidic aterogen, scumpe
Alte medicamente:				
Inhibitori de α glucozidază	0.5-0.8	Întârzie absorbția intestinală a glucozei	Neutralitate ponderală	Reacții gastrointestinale, prize multiple, scumpe
Exenatida	0.5-1.0	Stimulează secreția de insulină, supresia glucagonului, întârzie golirea gastrică și reduce aportul caloric	Scădere în greutate	Necesită injecții multiple, reacții gastrointestinale, scump, experiența limitată
Meglitinide	1-1.5§	Stimulează secreția de insulină	Durata scurtă de acțiune	Doze multiple, scumpe, risc de hipoglicemii
Pramlintida	0.5-1.0	Întârzie golirea gastrică și reduce aportul caloric	Scădere în greutate	Necesită injecții preprandiale, reacții gastro- intestinale, scump, experiență limitată
Sitagliptin	0.5-0.8	Stimulează secreția de insulină	Neutralitate ponderală	Experiență limitată, scump

Scanned with OKEN Scanner

* hipoglicemia severă este rară şi apare mai frecvent în cazul sulfonilureicelor cu acţiune prelungită (clorpropamid, gliburid/glibenclamid), comparativ cu glipizid, glimepirid sau gliclazid
† Pioglitazona
‡ Rosiglitazona
§ Repaglinida este mai eficientă decât nateglinida

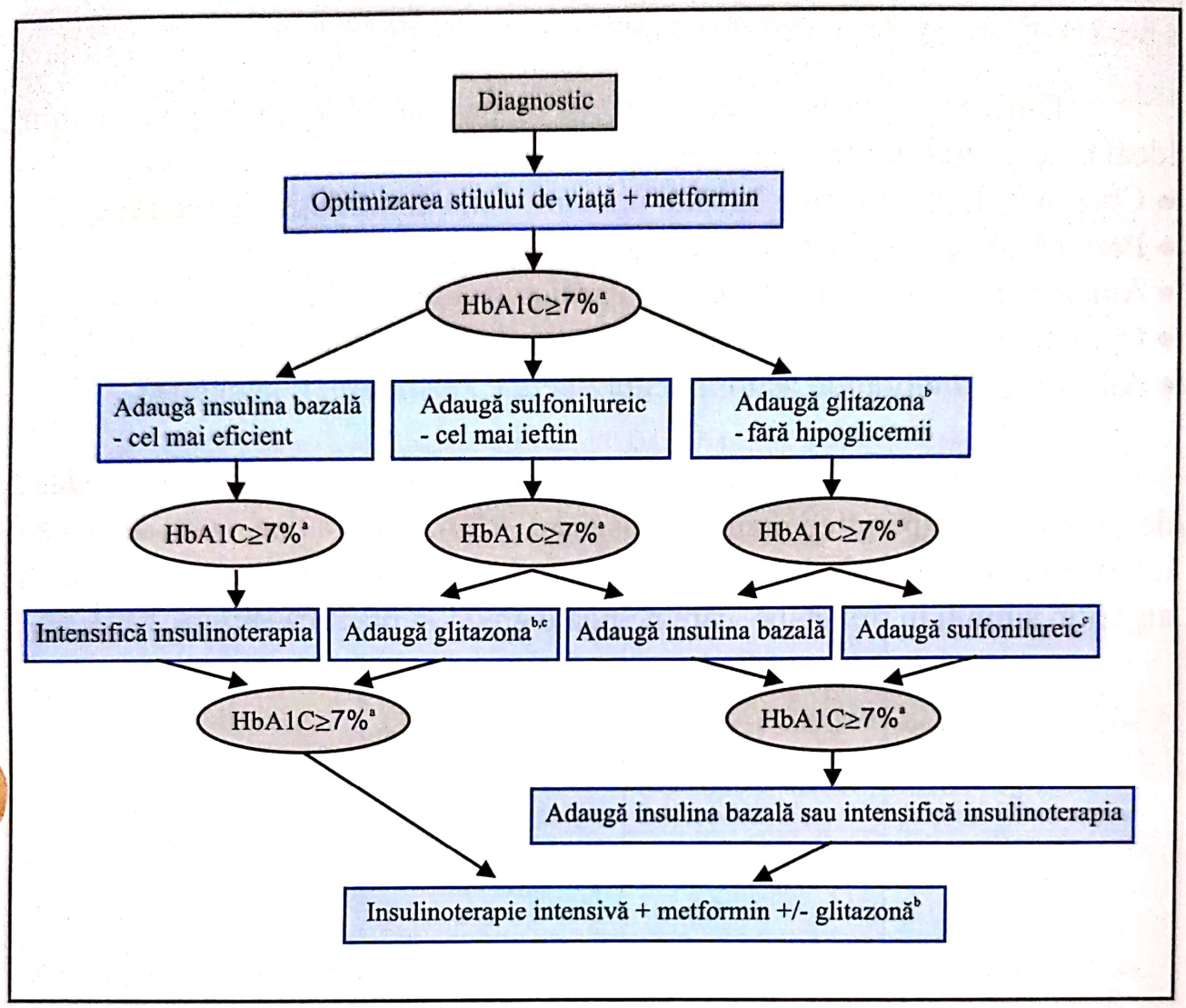
Din păcate, în acest moment nu dispunem de antihiperglicemiantul ideal care ar trebui să:

- Corecteze hiperglicemia bazală, postprandială şi oscilaţiile glicemice
- Prevină complicaţiile micro- şi macrovasculare
- Amelioreze ceilalţi factori de risc cardiovascular
- Corecteze anomaliile fiziopatologice din diabetul zaharat
- Aibă efecte favorabile asupra celulei beta (prezervare, regenerare)

În ceea ce priveşte etapele care ar trebui urmate în alegerea clasei de terapie antihiperglicemiantă, consensul ADA/EASD ţine cont de fiecare intervenţie, de efectul sinergic şi de costuri. În acest scop, a fost propus un algoritm simplu în trei etape, care ne poate ghida în practică (figura 20)[140].

Scanned with OKEN Scanner

Figura 20. Algoritmul consensual pentru managementul DZ tip 2 [modificat după [140]]



Recomandările de OSV se vor relua la fiecare vizită. ***a)*** *A1c se va verifica la fiecare 3 luni până scade sub 7%, apoi la intervale de minim 6 luni.* ***b)*** *Asociate cu creşterea riscului de edeme, insuficienţă cardiacă şi fracturi. Rosiglitazona, dar probabil că nu şi Pioglitazona, se poate asocia cu creşterea riscului de infarct miocardic.* ***c)*** *Deşi pot fi folosiţi trei agenţi orali, se preferă iniţierea şi intensificarea insulinoterapiei datorită eficienţei şi costului*

Treapta 1: consensul recomandă ca terapia cu metformin să fie iniţiată [140]:

- concomitent cu OSV, încă de la diagnostic în absenţa contraindicaţiilor datorită:
  - efectului antihiperglicemiant
  - neutralităţii ponderale

Scanned with OKEN Scanner

- lipsei hipoglicemiilor
- complianței crescute
- costului redus al tratamentului.

• Metforminul va fi titrat la doza maximă eficientă în 1-2 luni, în funcție de toleranță.

• Adăugarea rapidă a altor agenți farmacologici va fi luată în considerare în cazul persistenței hiperglicemiei.

Treapta 2 [140]: dacă OSV şi doza maximă tolerată de metformin nu reuşesc să atingă/mențină obiectivul A1c, se va asocia altă medicație antihiperglicemiantă (insulina bazală, sulfonilureic sau tiazolidindione) după 2-3 luni de la inițierea primei trepte sau atunci când nu mai este menținut obiectivul.

Treapta 3 constă în [140]:

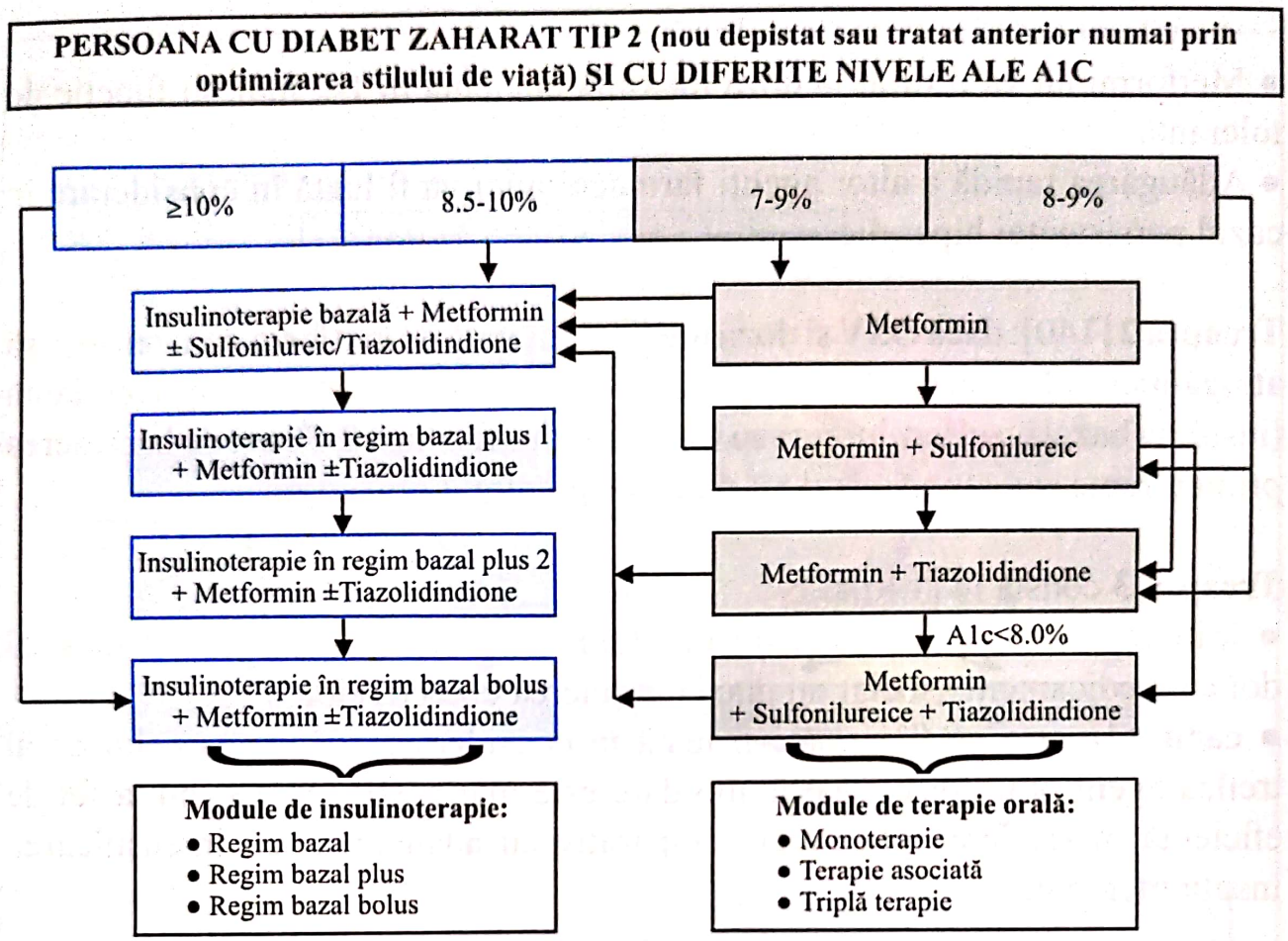
• inițierea sau intensificarea insulinoterapiei dacă OSV, metforminul şi al doilea medicament asociat nu duc la obținerea obiectivelor

• când A1c este <8.0% poate fi luată în considerare adăugarea celui de al treilea agent oral, însă această abordare este mai costisitoare şi nu la fel de eficientă în scăderea glicemiei comparativ cu adăugarea sau intensificarea insulinoterapiei

Algoritmul ADA/EASD are o valoare orientativă, iar pentru a fi aplicat în practică, trebuie să fie modelat în funcție de nivelele A1c, pentru care se sugerează diferite modalități de inițiere a farmacoterapiei. Din dorința de a uşura alegerea medicului practician în selectarea regimului de terapie antihiperglicemiantă, am propus algoritmul din figura 21 [57].

Scanned with OKEN Scanner

Figura 21. Algoritmul farmacoterapiei modulare [57]



Fiecare casetă din figură reprezintă o etapă, respectiv un ***modul*** (farmacoterapie, educație terapeutică, monitorizare, evaluare periodică). Deși se bazează pe algoritmul ADA/EASD, spre deosebire de acesta, cel propus de noi se adresează nu doar pacienților nou diagnosticați, ci și celor tratați anterior doar prin optimizarea stilului de viață [57].

De asemenea, sugerează diferite modalități de inițiere a farmacoterapiei, în funcție de valoarea inițială a A1c. Valorile prezentate în casete sunt mai degrabă orientative, unele chiar se suprapun. Interpretarea lor se va face în contextul clinic, pe baza unei judicioase judecăți clinice [57]. Astfel, la valori ale A1c cuprinse între 8.5-9.0%, putem iniția fie unul din modulele de terapie orală (metformin, metformin plus sulfonilureic sau metformin plus tiazolidindione), fie modulul de insulinoterapie bazală. Alegerea va ține cont în primul rând de judecata clinică, bazată pe o foarte bună cunoaștere a pacientului și a resurselor. Ținând cont de eficiența limitată a medicației antihiperglicemiante

Scanned with OKEN Scanner

orale [141] şi de necesitatea reechilibrării metabolice rapide, la valori foarte mari ale A1c (≥10%) se recomandă iniţierea farmacoterapiei antihiperglicemiante direct cu modulul de insulinoterapie în regim bazal bolus. Totodată există posibilitatea de tranziţie (transmodulare) la un regim terapeutic mai complex sau mai simplu, în funcţie de realizarea controlului glicemic [57].

În controlul glicemic din DZ tip 2 oferta farmacoterapică este foarte mare, dar ***selectarea medicaţiei se va face în funcţie de***:

- starea disfuncţională a celulei beta
- existenţa rezistenţei la insulină
- capacitatea de a influenţa prin farmacoterapie prezervarea/regenerarea celulei beta
- influenţa asupra celorlalţi factori de risc: hipoglicemii, creştere în greutate, modificarea parametrilor lipidici
- nivelul controlului glicemic [141]:
  - Când A1c este >8.5% se recomandă clase cu eficienţă crescută şi efect rapid de scădere a glicemiei sau combinaţii terapeutice
  - Când A1c este mai aproape de obiective (<7.5%) poate fi utilizată medicaţia cu potenţial mai redus de scădere a glicemiei sau cu debut mai lent al acţiunii.

Starea funcţională a celulei beta poate fi estimată în practică pe baza rezultatelor din studiul lui Monnier care a demonstrat că perturbarea controlului glicemic se produce în trei faze succesive [143]: 1) hiperglicemia postprandială diurnă, 2) creşterea glicemiei bazale care se extinde încă ≈ 3 ore după micul dejun (fenomenul "dawn extins), 3) hiperglicemia nocturnă şi glicemie bazală crescută.

Insulinorezistenţa se estimează în practică prin:

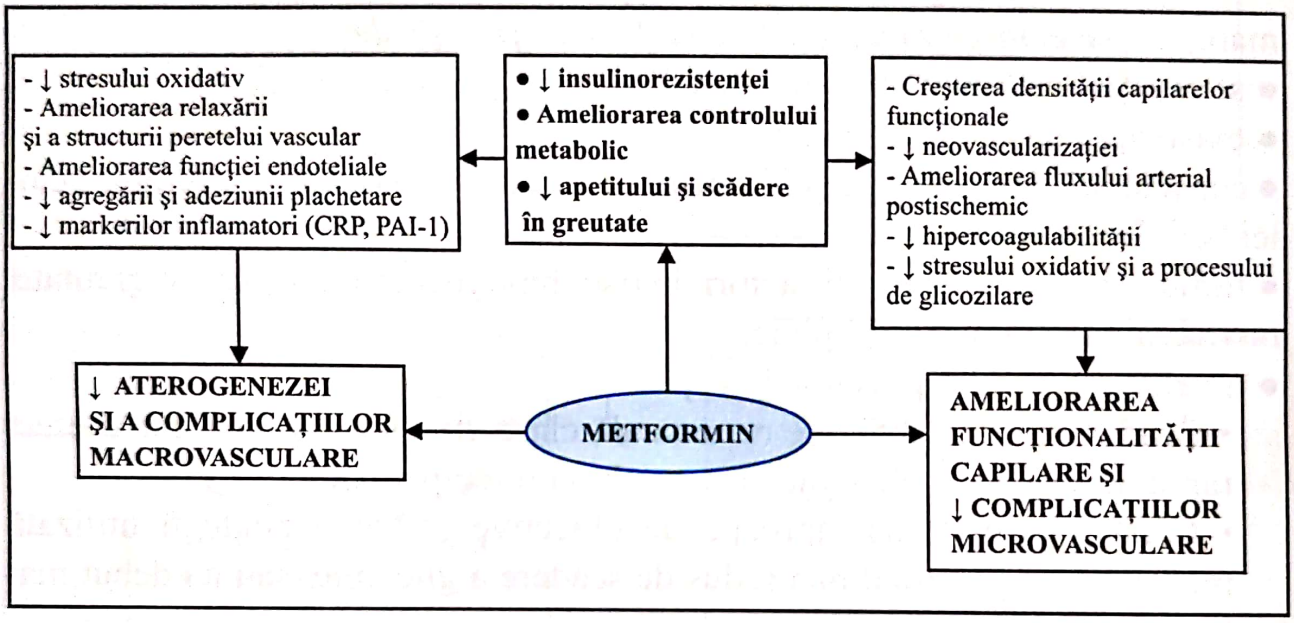
- Indicele Reaven: TG/HDL colesterol ≥3 [144]
- Prezenţa sindromului metabolic (a taliei hipertensive)
- Determinarea indicelui HOMA reprezintă cea mai directă metodă de evaluare a insulinorezistenţei, dar este dificil de aplicat în practică

Există trei clase de agenţi antihiperglicemianţi care au demonstrat că au efecte benefice în reducerea insulinorezistenţei şi a riscului cardiovascular, independent de controlul glicemic.

Scanned with OKEN Scanner

• ***Metforminul***. În afară de reducerea eficientă a glicemiei, metforminul are şi o serie de efecte nonglicemice, implicate în scăderea riscului cardiovascular [145]. Acestea sunt redate în figura 22.

Figura 22. Efectul metforminului asupra complicațiilor micro-şi macrovasculare din DZ tip 2 [modificat după [145]]



• ***Tiazolidindionele*** (TZD) s-au dovedit benefice nu doar în obținerea controlului glicemic, dar şi în reducerea insulinorezistenței, a trigliceridelor serice şi ameliorarea funcției beta celulare [146]. Ca şi metforminul, TZD au o serie de efecte metabolice nonglicemice, benefice în reducerea riscului cardiovascular din DZ tip 2 şi sindromul metabolic (tabelul 26).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26. Efecte nonglicemice ale tiazolidindionelor [146-149]

- Reducerea migrării celulelor musculare netede din peretele vascular
- Reducerea reactivității vasculare a arterei brahiale
- Reducerea proliferării celulare la nivelul arterei renale
- Reducerea moleculelor de adeziune intracelulare, a ciclooxigenazei şi a endotelinei
- Reducerea sintezei oxidului nitric, a factorului de necroză tisular a şi a interleukinei 6
- Creşterea factorului nuclear kB
- Reducerea CRP şi a stresului oxidativ
- Creşterea HDL colesterolului
- Creşterea dimensiunii particulelor de LDL colesterol
- Creşterea nivelului adiponectinei şi a activatorului tisular al plasminogenului
- Reducerea nivelelor de PAI 1, fibrinogen
- Reducerea agregării plachetare

• ***Insulina*** pe lângă faptul că este cel mai eficient agent antihiperglicemiant în termeni de reducere a A1c, exercită mai multe acțiuni complementare care determină reducerea importantă a riscului cardiovascular (tabelul 27) [145].

Tabelul 27. Efectele benefice ale insulinei în reducerea riscului cardiovascular [145]

- Vasodilatație
- Supresia lipolizei şi a sintezei hepatice de trigliceride
- Inhibarea producției hepatice de glucoză şi stimularea utilizării periferice a glucozei
- Ameliorarea funcției endoteliale
- Inhibarea producției de citokine inflamatorii:
  - administrarea intravenoasă a 2UI insulină/oră determină o reducere a nivelului de CRP similară cu cea obținută prin administrarea a 8 mg dexametazonă
- Stimularea saţietății şi inhibarea apetitului

Scanned with OKEN Scanner

Prezervarea funcției/ regenerarea celulei beta pot fi obținute prin terapia cu:

- Tiazolidindione
- Incretine
- Insulinoterapie precoce

Influența agenților antihiperglicemianți asupra altor factori de risc este de asemenea extrem de importantă în selectarea medicației:

- Hipoglicemiile repetate/severe impun atenție la tratamentul cu sulfoniureice sau insulină
- Creşterea în greutate poate fi evitată/ limitată prin utilizarea metforminului, sitagliptinei, exenatidei sau a acarbozei

Alte clase de antihiperglicemiante care ar putea aduce ***beneficii suplimentare în sensul reducerii riscului cardiovascular*** la persoanele cu DZ tip 2 sunt:

- ***Acarboza*** - care a demonstrat că are efecte benefice de reducere cu 64% a infarctului miocardic şi cu 35% a evenimentelor cardiovasculare totale la persoanele cu diabet [150]. În plus, acarboza s-a dovedit eficientă şi la persoanele cu prediabet unde a redus cu 36% progresia spre DZ tip 2 [52]
- ***Incretinele (exenatida şi sitagliptina)*** sunt recomandate în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 şi boală coronariană sau insuficiență cardiacă [151] datorită absenței efectelor adverse cardiovasculare. Prezența receptorilor pentru GLP-1 la nivel miocardic se pare că ar media efectele cardioprotectoare ale acestui hormon [152].
- ***Agoniştii duali PPARγ/α***, studiați intens în trialuri clinice de fază 2 şi 3, ar putea reprezenta o opțiune extrem de atractivă pentru farmacoterapia sindromului metabolic din diabetul zaharat deoarece se adresează unor căi patogenetice diferite, ameliorând atât hiperglicemia, cât şi dislipidemia aterogenă [153].

Farmacoterapia controlului glicemic din DZ tip 2 are ca arbitru final capacitatea de a ameliora micro- şi macroangiopatia. Din păcate, până la momentul actual, un număr limitat de trialuri clinice a evaluat efectul medicației antihiperglicemiante asupra morbidității şi mortalității cardiovasculare, astfel încât nu există evidențe convingătoare că reducerea A1c

Scanned with OKEN Scanner

determină scăderea semnificativă a evenimentelor cardiovasculare [154]. Studii aflate în desfăşurare ar putea aduce argumente ferme că reducerea A1c, alături de controlul lipidic, tensional şi terapia antiplachetară reprezintă cele patru metode de modificare a riscului cardiovascular la persoanele cu diabet.

VI.2.2. Controlul glicemic în diabetul zaharat tip 1

Controlul glicemic în DZ tip 1 se realizează prin insulinoterapie care poate fi convenţională sau intensivă. Evident, cele mai bune rezultate sunt obţinute prin ultima abordare.

Studiul DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) [155] a demonstrat indubitabil faptul că prin insulinoterapie intensivă, cu injecţii multiple, se pot obţine şi menţine obiective glicemice apropiate de normal şi că acest regim întârzie apariţia şi progresia retinopatiei, nefropatiei şi neuropatiei diabetice la pacienţii cu diabet zaharat tip 1.

Mai mult, studiul EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) [156] care a evaluat pacienţii din DCCT la 5 ani după încheierea acestuia a demonstrat că beneficiile unui control glicemic intensiv în diabetul zaharat tip 1 se extind pe termen lung asupra riscului de complicaţii micro- şi macrovasculare. Controlul intensiv trebuie început cât mai devreme după diagnostic, având ca obiectiv atingerea şi menţinerea unui nivel optim al A1c.

Efectele secundare ale insulinoterapiei intensive sunt reprezentate de hipoglicemii şi de creşterea în greutate, dar ambele pot fi prevenite prin educaţie terapeutică şi prin automonitorizare glicemică frecventă (glicemii pre- şi postprandiale zilnic).

VI.3. Farmacoterapia controlului tensional

Ghidurile actuale de management al hipertensiunii, consideră următoarele recomandări ca fiind bazate pe evidenţe de cel mai înalt grad:

- La pacienţii cu diabet şi hipertensiune obiectivul terapeutic recomandat este o tensiune arterială < 130/80 mm Hg [86].
- Riscul cardiovascular la pacienţii cu diabet şi hipertensiune este substanţial crescut. Acest risc poate fi scăzut eficient prin tratamentul de reducere a valorilor presiunii arteriale [86].
- Pacienţii cu diabet necesită de obicei o combinaţie de mai multe hipoten-

Scanned with OKEN Scanner

soare pentru controlul satisfăcător al presiunii arteriale [86]. Acestă abordare terapeutică reduce cu 30% riscul pentru accidente vasculare cerebrale şi cu 20% riscul de boală coronariană [153].

- Iniţierea terapiei antihipertensive se va face cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanţi ai receptorului II al angiotensinei [86].
- Pentru asociere vor fi luate în considerare doze mici de diuretice sau blocante ale canalelor de calciu [92, 157, 158].
- În ceea ce priveşte utilizarea diureticelor [74]:
  - în cazul în care rata filtrării glomerulare este ≥50 ml/min/ 1.73 m^2 se poate utiliza un tiazidic
  - dacă rata filtrării glomerulare este < 50 ml/min/1.73 m^2 se recomandă utilizarea unui diuretic de ansă
- Screening-ul pentru microalbuminurie şi terapia hipotensoare adecvată care să includă IECA sau sartani pot ameliora morbiditatea micro- şi macrovasculară în diabetul zaharat tip 1 şi 2.

Aceste recomandări sunt susţinute şi de rezultatele studiului ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease), care au demonstrat că folosirea unei combinaţii fixe de perindopril şi indapamid (2mg/0,625 mg) la peste 11.000 de pacienţi cu DZ tip 2 timp de 4,3 ani a dus la o reducere semnificativă cu [159]:

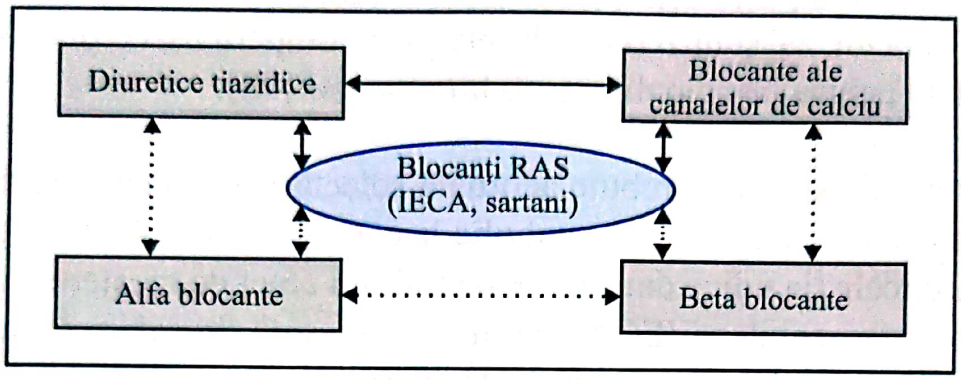
- 14% a mortalităţii totale
- 18% a deceselor de cauză cardiovasculară
- 9% a evenimentelor vasculare majore
- 14% a evenimentelor coronariene totale

Rezultatele sugerează că prin tratamentul timp de 5 ani cu perindopril/indapamid se poate preveni un deces la fiecare 79 de pacienţi cu DZ tip 2 trataţi.

Consensul Societăţilor Europene de Hipertensiune şi de Cardiologie (ESH şi ESC) din 2007 sugerează un posibil algoritm pentru asocierea diferitelor clase de agenţi hipotensori (Figura 23) [160]. Este subliniat rolul central al blocanţilor sistemului renină-angiotensină .

Scanned with OKEN Scanner

Figura 23. Posibile asocieri între diferitele clase de antihipertensive [modificat după[161]]



Săgețile pline sugerează combinațiile cu efecte benefice dovedite în controlul hipertensiunii arteriale, iar cele punctate combinațiile nerecomandate curent în practică.

În tabelul 28 sunt redate aşa zisele indicații "specifice, obligatorii" (compelling) pentru clasele de medicamente de hipotensoare în diverse afecțiuni aşa cum au fost sumarizate în JNC VII [92].

Tabelul 28. Indicații specifice pentru diversele clase de hipotensoare [92]

	Diuretice	Beta-blocante	IECA	Blocante ale receptorului II al angiotensinei	Blocante ale canalelor de calciu	Antagoniști de aldosteron
- Insuficiența cardiacă	Da	Da	Da	Da	-	Da
- Post infarct miocardic	-	Da	Da	-	-	Da
- Risc cardiovascular crescut	Da	Da	Da	-	Da	-
- Diabet zaharat	Da	Da	Da	Da	Da	-
- Boli renale	-	-	Da	Da	-	-
- Prevenirea recurenței accidentelor vasculare cerebrale	Da	-	Da	-	-	-

Scanned with OKEN Scanner

Una din afirmaţiile asupra cărora revin ghidurile este că scăderea valorilor presiunii arteriale, atingerea şi menţinerea obiectivelor terapeutice este chiar mai importantă decât clasa de antihipertensive prin care se realizează controlul tensional [91, 92]].

În tabelul 29 sunt redate clasele de antihipertensive orale şi dozele recomandate pentru principalii agenţi hipotensori [92].

O atenţie specială trebuie acordată selectării medicaţiei antihipertensive la persoanele cu sindrom metabolic la care ar trebui evitate beta blocantele şi diureticele tiazidice datorită potenţialului efect de creştere a glicemiei. În schimb tratamentul cu IECA, sartani şi blocante de calciu la aceste persoane a demonstrat o scădere a ratei de apariţie a diabetului.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 29. Medicamente antihipertensive orale

Clasa	Medicament	Doze recomandate mg/zi
Diuretice tiazidice	Clorotiazida Hydroclorotiazida Indapamida Metolazona	125-500 12.5-50 1.25-2.5 0.5-5
Diuretice de ansă	Bumetanid Furosemid Torsemid	0.5-2 20-80 2.5-10
Diuretice economizatoare de potasiu	Amilorid Triamteren	5-10 50-100
Blocanți ai receptorului de aldosteron	Eplerenona Spironolactona	50–100 25-50
Beta blocante	Atenolol Betaxolol Bisoprolol Metoprolol Metoprolol extended release Nadolol Propranolol Propranolol long-acting Timolol	25–100 5–20 2.5–10 50–100 50–100 40–120 40–160 60–180 20-40
Beta-blocante cu activitate simpatomimetică intrinsecă	Acebutolol Penbutolol Pindolol	200–800 10–40 10–40
Combinații alfa-beta blocante	Carvedilol Labetalol	12.5–50 200–800
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	Benazepril Captopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Quinapril Ramipril Trandolapril	10–40 25–100 5–40 10–40 10–40 4–8 10–80 2.5–20 1–4
Blocanți ai receptorilor de angiotensină	Candesartan Eprosartan Irbesartan Losartan Olmesartan Telmisartan Valsartan	8–32 400–800 150–300 25–100 20–40 20–80 80–320
Blocante de calciu- nondihidropiridine	Diltiazem cu eliberare prelungită Verapamil cu eliberare rapidă Verapamil cu acțiune prelungită Verapamil	120–540 80–320 120–480 120–360
Blocante de calciu- dihidropiridine	Amlodipina Felodipina Isradipina Nicardipina cu eliberare prelungită Nifedipina cu acțiune prelungită Nisoldipine	2.5–10 2.5–20 2.5–10 60–120 30–60 10–40
Alfa 1 blocante	Doxazosin Prazosin Terazosin	1–16 2–20 1–20
Agoniști centrali alfa 2 și alte medicamente cu acțiune centrală	Clonidina Methyldopa Reserpina Guanfacina	0.1–0.8 250–1.000 0.1–0.25 0.5–2
Vasodilatatoare directe	Hydralazina Minoxidil	25-100 2.5-80

Scanned with OKEN Scanner

VI.4. Farmacoterapia controlului lipidic

Controlul strict al componentelor profilului lipidic, este o condiție obligatorie a managementului clinic al DZ. Argumente pentru importanța reducerii valorilor parametrilor lipidici sunt aduse de mai multe meta-analize [162, 163] ale celor mai importante trialuri clinice randomizate, în care s-au utilizat agenți antihiperlipidemianți pentru controlul riscului cardiovascular și care au demonstrat beneficiile scăderii colesterolului total și a LDL colesterolului prin statinoterapie (tabelul 30).

Tabelul 30. Beneficiile reducerii valorilor parametrilor lipidici în scăderea riscului cardiovascular[162, 163]

↓ cu 10% a colesterolului total	↓ 10-11% a riscului de mortalitate de orice cauză ↓ 13-15% a riscului de mortalitate cardiovasculară
↓ cu 1 mmol/l (38.7 mg/dl) a LDL colesterol	↓ 12% a riscului de mortalitate de orice cauză ↓ 19% a riscului de mortalitate cardiovasculară ↓ 23% a incidenței primului eveniment cardiovascular major ↓ 24% a primei intervenții de revascularizare ↓ 17% a producerii aciidentelor vasculare cerebrale ↓ 21% a evenimentelor vasculare majore

Clasele de agenți antihiperlipidemianți cuprind:

- Statinele
- Fibrații
- Acidul nicotinic
- Inhibitorii absorbției colesterolului (ezetimibe)
- Rezinele
- Acizii grași omega-3

Selectarea medicației antihiperlipidemiante se va face în funcție de prioritățile controlului lipidic, după algoritmul din figura 24:

- În cazul în care principala anomalie lipidică este creșterea LDL colesterolului, prima opțiune terapeutică este utilizarea statinelor. Dacă există contraindicații pentru statine tratamentul se va baza pe fibrați sau rezine
- În cazul hipo-HDLmiei izolate se vor face în primul rând recomandări de optimizare a stilului de viață, urmate eventual de farmacoterapie cu acid nicotinic sau fibrați

Scanned with OKEN Scanner

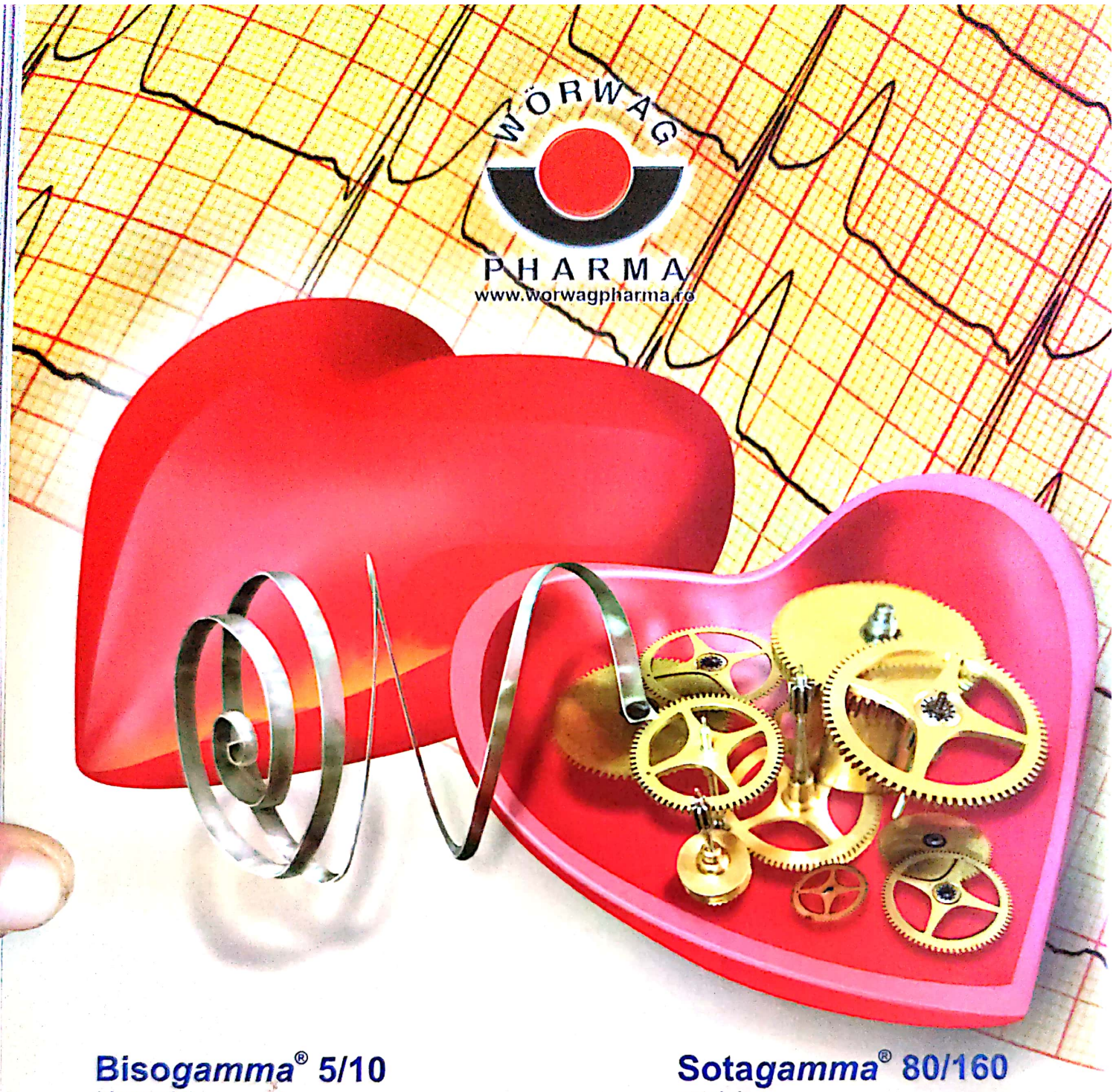
Din prima zi de diagnostic

Metfogamma® 1000

Cel mai bun start în tratamentul DZ tip 2

WÖRWAG PHARMA

Scanned with OKEN Scanner



Bisogamma® 5/10
bisoprolol

Carvedigamma® 6,25/12,5/25
carvedilol

Lisigamma® 5/10/20
lisinopril

Moxogamma® 0,2/0,3/0,4
moxonidină

Sotagamma® 80/160
sotalol

Simvagamma® 10/20/40
simvastatină

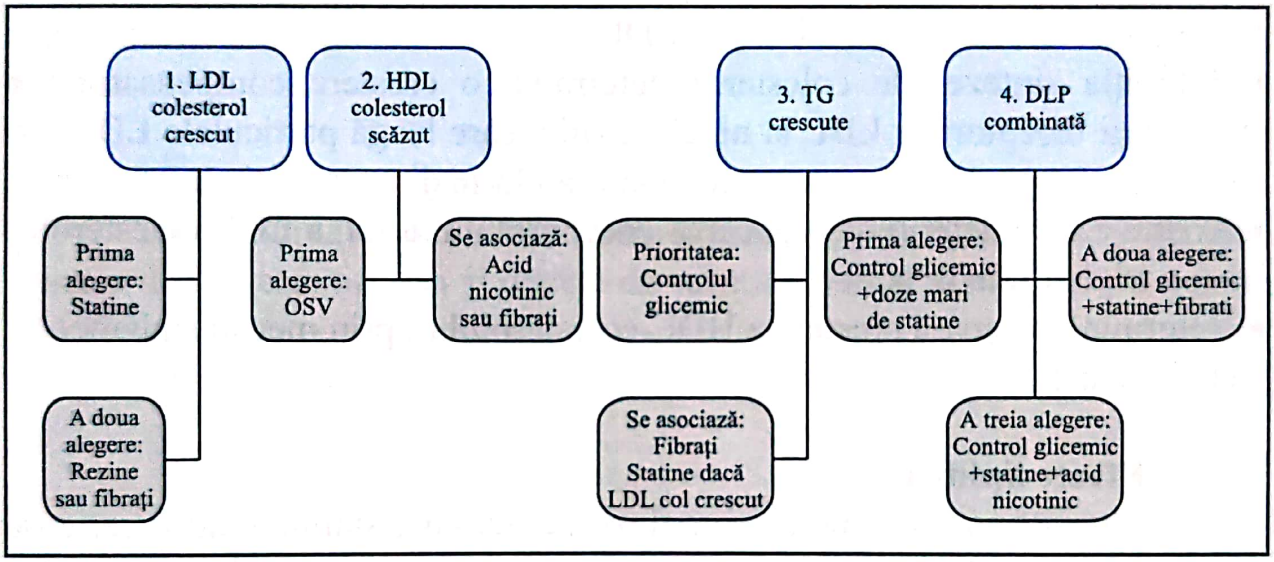
Ramigamma® 2,5/5/10
ramipril

...gamma®

Scanned with OKEN Scanner

• În cazul hipertrigliceridemiei prioritară este obținerea unui bun control glicemic, eventual combinată cu administrare de fibrat sau statine
• În cazul dislipidemiei mixte prima alegere va fi statinoterapia în doze mari asociată cu un bun control glicemic, urmată de adăugarea fibraților în cazul persistenței valorilor crescute ale trigliceridelor sau de asocierea acidului nicotinic dacă există contraindicații pentru fibrați.

Figura 24. Selectarea clasei de medicație antihiperlipidemiantă la persoanele cu diabet zaharat şi dislipidemie în funcție de priorități [modificat după [164]]



Vom descrie în continuare clasele de agenți antihiperlipidemianți utilizați în reducerea riscului cardiovascular.

VI.4.1. Statinele sunt agenții hipocolesterolemianți cei mai eficienți disponibili în prezent şi reprezintă „standardul de aur" în tratamentul dislipidemiei din diabetul zaharat, fiind prima opțiune terapeutică în toate cazurile când LDL colesterolul este crescut.

Indicații:

Ghidurile internaționale referitoare la prevenția bolilor cardiovasculare în diabetul zaharat recomandă utilizarea statinelor [74, 90, 165] :
• după vârsta de 40 de ani la toate persoanele cu DZ fără boală cardiovasculară manifestă

Scanned with OKEN Scanner

• indiferent de vârstă în cazul prezenței bolii cardiovasculare.
• dacă sunt prezente componentele sindromului metabolic, complicații microvasculare, istoric familial de boală cardiovasculară prematură sau dezechilibru glicemic exprimat prin A1c>9.0%, statinele vor fi recomandate și persoanelor cu diabet zaharat tip 1 sau 2 cu vârste între 18-39 ani .

Mecanisme de acțiune [166]:
• La nivel hepatic, statinele inhibă specific, competitiv și reversibil HMG-CoA reductaza, enzima care catalizează conversia HMG-CoA (hidroximetilglutaril coenzima A) la acid mevalonic, etapa limitantă în formarea colesterolului
• Prin scăderea sintezei de colesterol, statinele reduc de asemenea formarea de lipoproteine, în special LDL și VLDL
• Inhibiția sintezei de colesterol determină o creștere compensatorie a exprimării receptorilor LDL la nivel hepatic, care leagă particulele LDL circulante și pe cele VLDL-remnante, înlăturându-le din circulație.
• Aceste efecte determină reducerea colesterolului total, a LDL-colesterolului și a trigliceridelor serice
• Determină o ușoară creștere a HDL-colesterolului, prin mecanisme incomplet elucidate

Efecte lipidice

Datorită mecanismelor complexe de acțiune, statinele au o serie de efecte asupra metabolismului lipidic care se convertesc în reducerea cu 30-40% a riscului de boală coronariană aterosclerotică [166]:
• Reducerea cu 25-60% a LDL colesterolului plasmatic și scăderea concentrației particulelor LDL mici și dense
• Creșterea cu 3-15% a HDL colesterolului
• Scăderea cu 20-45% a colesterolului total
• Reducerea cu 5-30% a TG serice

Efecte non-lipidice

În plus față de aceste efecte lipidice, statinelor le-au fost atribuite numeroase efecte non-lipidice, așa-numitele efecte pleiotropice [167, 168]:
• inhibarea proliferării musculaturii netede vasculare
• prevenirea oxidării LDL-colesterolului
• efecte de stabilizare a plăcii de aterom

Scanned with OKEN Scanner

- efecte asupra macrofagelor
- ameliorarea funcției endoteliale
- efecte antitrombotice, antiinflamatorii şi imunomodulatoare

Alegerea uneia dintre statine se va face în funcție de:

- **Potența hipolipidemiantă** - un studiu retrospectiv publicat în iunie 2008 a confirmat faptul că rosuvastatina este cea mai potentă statină, demonstrând o rată semnificativ redusă a eşecului în atingerea obiectivelor prin tratamentul cu rosuvastatină, comparativ cu atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina sau lovastatina [169].
- **Comorbidități** - atorvastatina şi fluvastatina nu necesită ajustarea dozei în cazul insuficienței renale
- **Cost**

Mod de administrare:

Toate statinele disponibile la ora actuală au formă de prezentare orală. Dozele de inițiere, titrarea şi dozele de menținere sunt sumarizate în tabelul 31 [170].

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 31. Statinele: doze şi mod de administrare [170]

Atorvastatin: • Doza de iniţiere: 10 sau 20 mg/zi, în priză unică. Pentru pacienţii care necesită reducerea LDL colesterolului cu >45% din valoarea actuală, iniţierea se poate face cu o doză de 40 mg/zi • Titrarea*: în cazul neatingerii obiectivelor pentru LDL colesterol, doza iniţială se va creşte cu 10-20 mg până la obţinerea valorii ţintă • Administrare: în orice moment al zilei • Doza de întreţinere: 10-80 mg/zi
Fluvastatin: • Doza de iniţiere: 20 mg/zi în priză unică. Pentru pacienţii care necesită reducerea LDL colesterolului cu >25% din valoarea actuală, iniţierea se poate face cu o doză unică de 40 mg/zi, sau cu două prize a câte 40 mg sau cu 80 mg/zi, priză unică, seara (formula cu eliberare prelungită) • Titrarea*: în cazul neatingerii obiectivelor pentru LDL colesterol, doza iniţială se va creşte cu 20-40 mg până la obţinerea valorii ţintă • Administrare: seara la culcare sau în două prize: dimineaţa şi seara • Doza de întreţinere: 20-80 mg/zi
Lovastatin: • Doza de iniţiere: 20 mg/zi, în priză unică • Titrarea*: în cazul neatingerii obiectivelor pentru LDL colesterol, doza iniţială se va creşte cu 10-20 mg până la obţinerea valorii ţintă • Administrare: la cină sau la culcare • Doza de întreţinere: 10-80 mg/zi
Pravastatin: • Doza de iniţiere: 40 mg/zi • Titrarea*: în cazul neatingerii obiectivelor pentru LDL colesterol, doza iniţială se va creşte cu 10-20 mg până la obţinerea valorii ţintă • Administrare: în orice moment al zilei • Doza de întreţinere: 10-80 mg/zi
Rosuvastatin: • Doza de iniţiere: 10 mg/zi, în priză unică. • Titrarea*: în cazul neatingerii obiectivelor pentru LDL colesterol, doza iniţială se va creşte cu 10 mg până la obţinerea valorii ţintă • Administrare: în orice moment al zilei • Doza de întreţinere: 10-40 mg/zi
Simvastatin: • Doza de iniţiere: 20 mg/zi, în priză unică. Pentru pacienţii care necesită reducerea LDL colesterolului cu >45% din valoarea actuală, iniţierea se poate face cu o doză de 40 mg/zi • Titrarea*: în cazul neatingerii obiectivelor pentru LDL colesterol, doza iniţială se va creşte cu 10-20 mg până la obţinerea valorii ţintă • Administrare: seara • Doza de întreţinere: 5-80 mg/zi

*- titrarea dozelor de statine se va face cu precauţiile impuse de controlul transaminazelor serice şi de riscul apariţiei miopatiei

Scanned with OKEN Scanner

VI.4.2. Fibraţii

Există controverse în ceea ce priveşte focalizarea terapiei antihiperlipidemiante exclusiv asupra reducerii LDL colesterolului, anumiţi experţi considerând că reducerea trigliceridelor serice şi creşterea HDL colesterolului sunt obiective terapeutice la fel de importante, în special la persoanele cu dislipidemie aterogenă.

În cazul asocierii DZ tip 2 cu sindromul metabolic, administrarea combinaţiei statină-fibrat reprezintă o opţiune terapeutică logică şi dacă ţinem cont de efectele benefice ale agoniştilor PPARα asupra funcţiei mitocondriale, a mecanismului de producere al dislipidemiei aterogene şi a insulinorezistenţei [171].

Indicaţii [74]:

- Asocierea cu statine pentru controlul dislipidemiei din diabetul zaharat
- Ca primă opţiune doar în cazurile cu hipertrigliceridemie severă

Mecanisme de acţiune [172, 173]:

- Stimularea receptorilor nucleari (PPARα- receptorul de activare a proliferării peroxizomilor), prin care activează exprimarea mai multor gene cu rol în aterogeneză
- Scăderea producţiei şi accelerarea îndepărtării din circulaţie a lipoproteinelor bogate în trigliceride
- Stimularea catabolismul LDL şi VLDL
- Creşterea expresiei genelor apoA-1 şi apoA-2 şi stimularea transportului revers al colesterolului

Efecte lipidice [174]:

- Scăderea nivelului TG serice cu 30-50%
- Scăderea LDL colesterolului cu 10-25%
- Scăderea concentraţiei particulelor LDL mici şi dense
- Creşterea HDL colesterolului cu 10-15%
- Reducerea hiperlipidemiei postprandiale

Efectele non-lipidice [175] constau în special în reducerea markerilor inflamatori:

- proteina C reactivă

Scanned with OKEN Scanner

- PAI-1
- fibrinogen
- factori de adeziune celulară
- citokine inflamatorii

Studiul FIELD, cel mai mare studiu de prevenție primară în rândul pacienților cu DZ tip 2 (9.795 pacienți înrolați), a demonstrat că, după ajustarea pentru administrarea adițională de statine, fenofibratul a fost asociat cu [176]:

- reducerea semnificativă cu 25% (p = 0,014) a primului infarct miocardic nonfatal sau deces de cauză coronariană
- reducerea semnificativă cu 19% (p = 0,004) a evenimentelor cardiovasculare totale
- reducere semnificativă a evenimentelor microvasculare incluse în obiectivele terțiare:
  - progresia către albuminurie
  - necesitatea terapiei laser pentru retinopatie cu:
    - 31% pentru toate tipurile de retinopatie (p=0.0003)
    - 31% pentru maculopatie (p=0.002)
    - 30% pentru retinopatia proliferativă (p=0.015)
  - amputații
- Fenofibratul a fost bine tolerat, atât în cazul administrării izolate cât şi în combinație cu statinele

Mod de administrare

Fibrații sunt condiționați sub formă de tablete, recomandarea fiind de a se administra împreună cu mesele principale (tabelul 32)

Tabelul 32. Fibrații: doze, mod de administrare

Bezafibrat: 200 mg de 2-3 ori zilnic, sau 400 mg (forma cu eliberare prelungită) o dată/zi
Fenofibrat: 160 mg (micronizat) o dată/zi sau 200 mg o dată/zi
Gemfibrozil: 600 mg de două ori pe zi

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

VI.4.3. Acidul nicotinic

Indicații: alternativă terapeutică la persoanele cu diabet zaharat care nu tolerează statinele sau fibrații sau la care aceste două clase nu sunt suficient de eficiente în reducerea TG sau în creşterea nivelului HDL colesterolului.

Mecanisme de acțiune:

- Inhibă mobilizarea acizilor graşi liberi din depozitele periferice spre ficat
- Reduce sinteza hepatică de trigliceride şi VLDL
- Inhibă conversia VLDL în LDL colesterol
- Inhibă captarea şi distrugerea ApoA1.

Efecte lipidice [174]:

- Creşterea HDL colesterolului cu 15-35%, efect care apare şi la doze mici de niacin
- Reducerea TG cu 20-50%
- Reducerea LDL colesterolului cu 5-25%, în special prin administrarea unor doze mari de niacin
- Reducerea colesterolului total cu aproximativ 25%

Trialuri clinice randomizate de prevenție secundară au demonstrat eficiența niacinului în termeni de reducere semnificativă a evenimentelor coronariene şi de scădere a dimensiunilor leziunilor aterosclerotice [177].

Din păcate utilizarea acidului nicotinic este limitată de efectele adverse [170, 174]: congestia feței, senzație de căldură, tahicardie, tremor, urticarie, prurit, disconfort abdominal. Aceste efecte sunt mult diminuate prin utilizarea acidului nicotinic cu eliberare prelungită (Niaspan®).

Mod de administrare

Acidul nicotinic are mai multe forme de prezentare, modul de administrare fiind diferit în funcție de acestea (tabelul 33).

Tabelul 33. Acidul nicotinic: forme de prezentare, mod de administrare

Forma cristalină (cu eliberare imediată): 1.5-4,5 g/zi în mai multe prize, preferabil la micul dejun şi cină
Forma cu eliberare prelungită (Niaspan®): 500-2000 mg la culcare
Forma cu eliberare intermediară: 1-2g/zi la micul dejun şi cină

VI.4.4. Inhibitorii absorbției colesterolului (Ezetimib) [178]:

Indicații:

- În asociere cu o statină, în cazul neobținerii obiectivului LDL prin monoterapie cu statine
- În monoterapie la pacienți cu hipercolesterolemie și contraindicații la statine

Mecanisme de acțiune:

- Inhibarea selectivă a absorbției colesterolului alimentar și biliar la nivelul intestinului subțire
- Scăderea aportului hepatic de colesterol
- Creșterea clearance-ului colesterolului plasmatic.

Efecte lipidice:

- scăderea nivelelor de colesterol total și LDL colesterol.

Mod de administrare

Este condiționat sub formă de tablete, doza zilnică este de 10 mg, administrat indiferent de orarul meselor

VI.4.5. Rezinele [178]:

Indicații: în hipercolesterolemii, în condițiile intoleranței la statine (rar utilizate datorită efectelor adverse)

Mecanisme de acțiune:

- Leagă nespecific acizii biliari bogați în colesterol la nivelul intestinului subțire
- Cresc eliminarea fecală a sărurilor biliare, întrerupând astfel circuitul entero-hepatic al acizilor biliari

Efecte lipidice:

- Determină reducerea nivelului de LDL colesterol cu 15-30%, într-o manieră dependentă de doză
- Au un ușor efect de creștere a trigliceridelor serice, motiv pentru care nu se recomandă la persoanele cu TG > 250 mg/dl.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare

- Colestiramina şi Colestipolul sunt condiţionate sub formă de pulbere hidrosolubilă sau sub formă de tablete
- Se administrează de 1-2 ori/zi, la mese, cu multă apă.

VI.4.6. Acizii graşi omega-3 [178]:

Indicaţii:

- În prevenţia secundară postinfarct miocardic
- Tratamentul hipertrigliceridemiei severe.

Mecanisme de acţiune:

- Reduc agregabilitatea plachetară
- Inhibă expresia celulară/endotelială a moleculelor de adeziune
- Reduc stresul oxidativ şi producţia de citokine inflamatorii

Efecte clinice lipidice şi non-lipidice:

- Reduc nivelul trigliceridelor serice
- În asociere cu statine, determină reducerea suplimentară a LDL colesterolului şi cresc dimensiunea particulelor LDL
- Reduc riscul de tromboză şi ritmul de creştere al plăcii aterosclerotice
- Ameliorează funcţia endotelială
- Reduc răspunsul inflamator
- Au proprietăţi antiaritmice

Mod de administrare

- Omacor™ este condiţionat sub formă de capsule moi care conţin esteri etilici ai acidului omega-3 (1000 mg/capsulă)
- Doza zilnică este diferenţiată în funcţie de scopul tratamentului:
  - Postinfarct miocardic: 1000 mg/zi
  - Hipertrigliceridemie: iniţial 2000mg/zi, se poate creşte la 4000 mg/zi

VI.4.7. Terapia antihiperlipidemiantă combinată

Asocierea diferitelor clase de agenţi antihiperlipidemianţi poate fi necesară în anumite situaţii, în special în cazul hiperlipidemiilor mixte, oferind, prin diversitatea mecanismelor de acţiune, posibilitatea abordării simul-

Scanned with OKEN Scanner

tane a mai multor dereglări ale metabolismului lipoproteinelor.

Astfel, terapia antihiperlipidemiantă combinată reprezintă pentru mulţi pacienţi singura posibilitate prin care obiectivele lipidice şi, implicit, reducerea riscului cardiovascular, pot fi atinse.

În funcţie de tipul dislipidemiei, terapia antihiperlipidemiantă combinată oferă o serie de avantaje terapeutice, cum sunt:

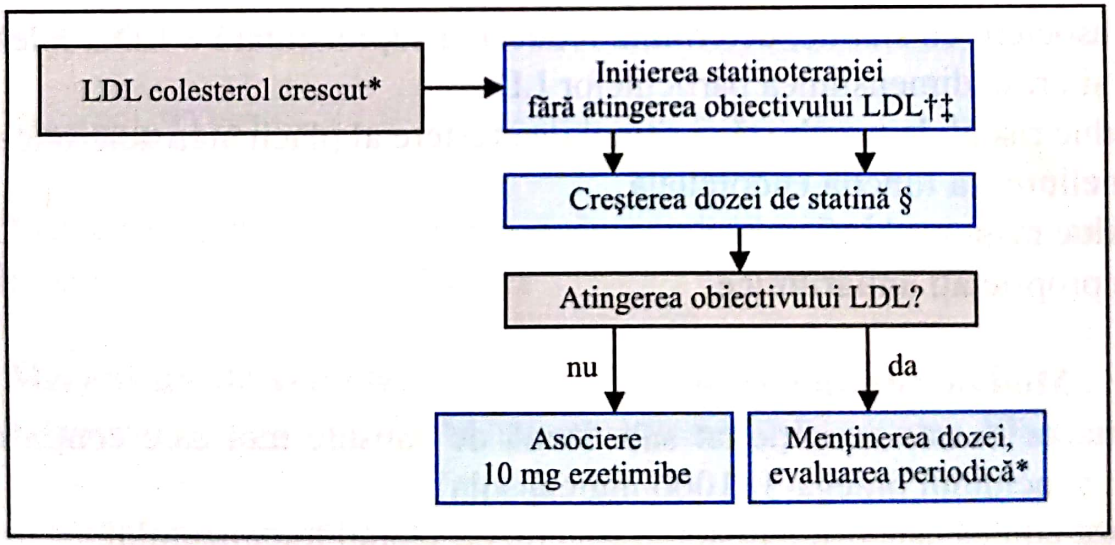
1) reducerea suplimentară a LDL colesterolului prin asocierea statinelor cu ezetimibe (figura 25)

2) reducerea hipertrigliceridemiei severe pentru care se pot utiliza combinaţiile terapeutice care includ fibrat, niacin şi Omacor

3) controlul dislipidemiei mixte (HDL colesterol ↓, trigliceride ↑, LDL mici şi dense) prin administrarea concomitentă de (figura 26):

- Statine + niacin sau fibrat
- Statine + ezetimibe + fibrat sau niacin

Figura 25. Utilizarea terapiei antihiperlipidemiante combinate în cazul creşterii LDL colesterolului [modificat după[179]].



Legendă:

**- Se vor monitoriza testele funcţionale hepatice, CPK, hormoni tiroidieni, anamneza privind simptomatologia musculară*

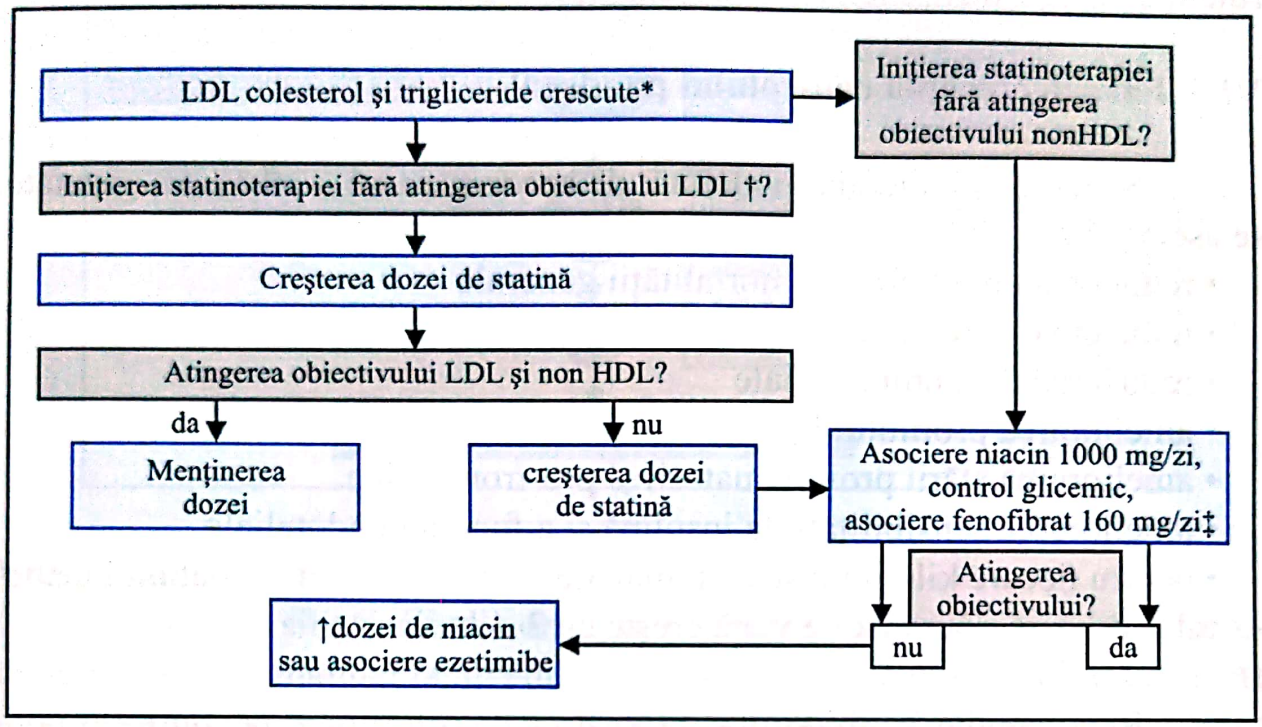
†- Dozele iniţiale aprobate de FDA: lovastatin 20, 40 mg, simvastatin 10,20, 40 mg, atorvastatin 10, 20, 40 mg, fluvastatin 20, 40, 80 mg XL, pravastatin 10, 20, 40 mg, rosuvastatin 10 mg.

‡- la pacienţii cu risc crescut de miopatie/ hepatotoxicitate se va lua în considerare asocierea ezetimibe cu doze reduse de statină

§- la pacienţii cu risc crescut de miopatie/ hepatotoxicitate se va lua în considerare asocierea ezetimibe

Scanned with OKEN Scanner

Figura 26. Utilizarea terapiei antihiperlipidemiante combinate în cazul dislipidemiei mixte [modificat după [179]]



Legendă:

**- Se vor monitoriza testele funcţionale hepatice, CPK, hormoni tiroidieni, anamneza privind simptomatologia musculară*

†- Dozele iniţiale aprobate de FDA: lovastatin 20, 40 mg, simvastatin 10,20, 40 mg, atorvastatin 10, 20, 40 mg, fluvastatin 20, 40, 80 mg XL, pravastatin 10, 20, 40 mg, rosuvastatin 10 mg.

‡- La pacienţii cu risc crescut de miopatie, alternativele terapeutice includ administrarea de ezetimibe cu niacin sau fenofibrat.

Trialurile clinice în care s-a utilizat asocierea statinelor cu fibraţi (fenofibrat) au demonstrat superioritatea terapiei combinate în atingerea obiectivelor lipidice, comparativ cu monoterapia. De asemenea, terapia antihiperlipidemiantă combinată nu a fost asociată cu creşterea riscului de miopatie sau hepatotoxicitate [180-182].

În scopul diminuării efectelor adverse, se preferă utilizarea a două sau mai multe medicamente în doze mici decât a unui singur medicament în doză maximă. În plus, terapia combinată este susţinută de utilizarea unor doze reduse de agenţi din clase diferite, fapt care determină o scădere a frecvenţei şi/sau severităţii efectelor adverse, comparativ cu utilizarea monoterapiei în doze crescute / maxime.

Astfel, deşi statinoterapia reprezintă prima opţiune terapeutică în

Scanned with OKEN Scanner

scopul reducerii LDL colesterolului şi a riscului cardiovascular, terapia combinată prezintă o serie de avantaje în cazul persoanelor cu hipercolesterolemie severă, dislipidemie mixtă sau hipertrigliceridemie severă.

VI.5. Farmacoterapia controlului ponderal

Scăderea ponderală moderată, de aproximativ 5 - 10 % din greutate, se asociază cu [183]:

- reducerea cu 30-40 % a mortalităţii generale
- reducerea glicemiei
- reducerea tensiunii arteriale
- ameliorarea profilului lipidic
- ameliorarea stării proinflamatorii şi pro-trombotice
- ameliorarea sensibilităţii la insulină şi a funcţiei endoteliale.
- pentru fiecare kilogram scăzut, mai ales în primul an de la debutul diabetului zaharat, speranţa de viaţă creşte cu 3-4 luni

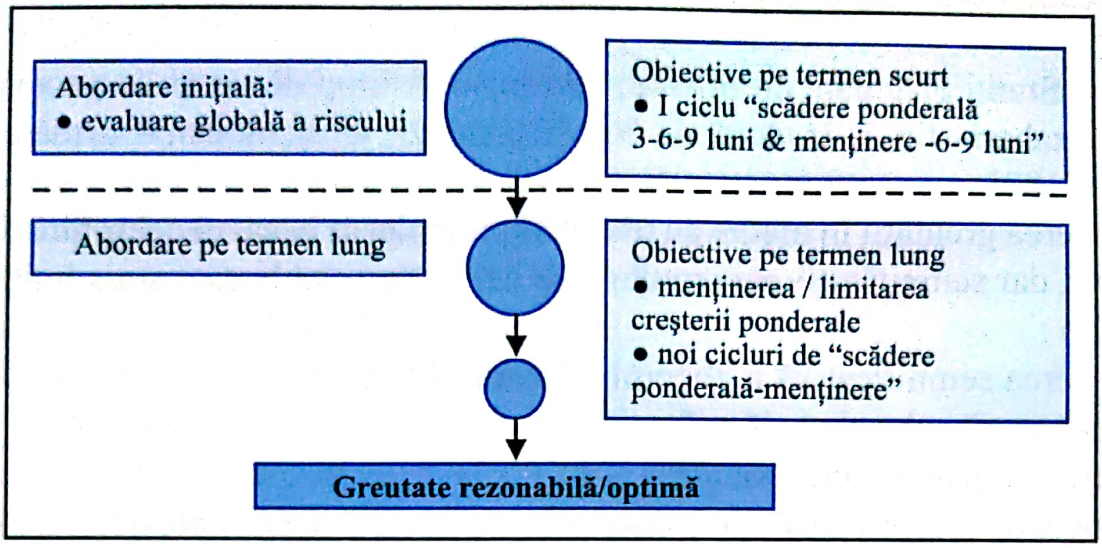
Recomandările ghidurilor internaţionale referitoare la controlul ponderal sunt [184]:

- **scăderea ponderală reprezintă un obiectiv terapeutic major** la toate persoanele cu diabet zaharat tip 2 şi supragreutate sau obezitate
- principala intervenţie este optimizarea stilului de viaţă
- farmacoterapia (sibutramina sau orlistat) va fi asociată în cazul persoanelor cu risc foarte crescut:
  - la cei cu IMC de peste 30 kg/m², fără alţi factori de risc cardiovascular
  - la cei cu IMC de peste 27 kg/m² şi o co-morbiditate prezentă, cum este diabetul zaharat tip 2

Intervenţiile pentru controlul ponderal vizează atât reducerea greutăţii, cât şi menţinerea pe termen lung a acesteia, care nu se poate realiza decât prin cicluri consecutive de „scădere-menţinere" [185] (Figura 27).

Scanned with OKEN Scanner

Figura 27. Strategia managementului ponderal [după [185]]



VI.5.1. Sibutramina

Acțiunea sibutraminei constă în inhibarea selectivă a recaptării serotoninei şi noradrenalinei la nivelul receptorilor postsinaptici, având ca efecte reducerea ingestiei alimentare, prin creşterea saţietăţii precoce şi creşterea consumului energetic, prin accelerarea metabolismului bazal.

Reducerea ponderală este dependentă de doză (10 sau 15 mg/zi).

Pe perioada tratamentului cu sibutramină, monitorizarea tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace este importantă:

• Efectul sibutraminei asupra tensiunii arteriale este dual. La persoanele normotensive, pot apare creşteri minime de tensiune arterială, dar la cei cu hipertensiune arterială controlată şi reducere ponderală de peste 5%, valorile tensiunii arteriale scad [186, 187]

• Beneficii maxime ponderale şi metabolice precum şi control tensional optim asociate tratamentului cu sibutramină sunt obţinute prin utilizarea terapiei combinate de IECA şi blocanţi ai canalelor de calciu [186].

VI.5.2. Orlistatul

Este un inhibitor non-sistemic, puternic şi selectiv al lipazei gastrointestinale, enzima cheie implicată în digestia grăsimilor alimentare. Blocarea lipazei gastrointestinale împiedică hidroliza grăsimilor alimentare, determinând astfel eliminarea a aproximativ 30% din aceste grăsimi, sub formă nedigerată. Cantitatea de grăsimi eliminate prin scaun depinde de cantitatea

Scanned with OKEN Scanner

de grăsimi ingerate. Nu are efect inhibitor pe celelalte enzime intestinale, neafectând hidroliza şi absorbţia carbohidraţilor, proteinelor şi fosfolipidelor [185].

Studii efectuate cu orlistat, administrat timp de un an la pacienţi cu diabet zaharat tip 2, în doză de 3 x 120 mg/zi, au demonstrat următoarele efecte [188]:

- reducerea greutăţii în medie cu 6%, mai puţin decât în cazul celor fără diabet zaharat, dar semnificativ mai mult decât cei din grupul la care s-a administrat placebo ;
- reducerea semnificativă a glicemiei bazale şi a A1c;
- reducerea dozelor de sulfonilureice;
- reducerea insulinemiei bazale;
- reducerea semnificativă a colesterolului total, a LDL-colesterolului şi a raportului LDL/HDL-colesterol, a trigliceridelor şi consecutiv, reducerea riscului cardiovascular;
- prevenirea sau întârzierea progresiei alterării toleranţei la glucoză, prin scădere ponderală obţinută sub tratament cu orlistat, 1 sau 2 ani de zile.

VI.5.3. Rimonabant

În geneza riscului cardiometabolic un rol important este atribuit ***hiperactivării sistemului endocanabinoid***, care [189]:

- prin acţiunea la nivelul hipotalamusului şi nucleu accumbens, determină motivaţia de a mânca şi creşterea apetitului
- la nivel periferic, determină acumulare de ţesut adipos în adipocite cu:
  - scăderea adiponectinei
  - insulinorezistenţă
  - reducerea captării glucozei
  - creşterea trigliceridelor
  - scăderea HDL-colesterolului.

Blocarea hiperactivităţii sistemului endocanabinoid are efecte benefice asupra reducerii ponderale şi poate constitui astfel un obiectiv important în managementul riscului cardiometabolic determinat de obezitate.

Un agent terapeutic care a avut rezultate foarte bune în trialuri clinice randomizate în ceea ce priveşte reducerea greutăţii şi a circumferinţei abdominale este Rimonabant, blocant al receptorilor endocanabinoizi-1. Evidenţe

Scanned with OKEN Scanner

provenite din studiile cu Rimonabant, placebo controlate, au demonstrat eficiența acestui nou agent terapeutic nu doar în tratamentul obezității, dar și asupra unui mare număr de factori de risc [190-192]:

- Reducerea LDL colesterolului, trigliceridelor serice și a insulinorezistenței
- Reducerea nivelelor de leptină și proteină C reactivă
- Creșterea nivelelor de HDL colesterol și adiponectină
- Creșterea dimensiunii particulelor de LDL colesterol
- Reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice
- Reducerea glicemiei bazale și a A1c
- Reducerea sindromului metabolic

Prin mecanismul complex de acțiune, Rimonabant ar putea reprezenta o posibilă soluție de rezolvare a aderenței și complianței la administrarea unui număr mare de tablete, prin înlocuirea acestora cu un singur medicament cu multiple acțiuni metabolice [153].

VI.5.4. Intervențiile chirurgicale pentru controlul ponderal s-au dovedit de asemenea extrem de eficiente, existând evidențe care au demonstrat că aceste metode pot ameliora durabil obezitatea, dar și DZ tip 2, hipertensiunea arterială și dislipidemia aterogenă [193].

Pentru a ilustra datele din literatură referitoare la ameliorarea factorilor de risc cardiovascular prin metode chirurgicale, vom prezenta cazul unei persoane care a suferit o intervenție de rezecție gastrică longitudinală laparoscopică (echipa operatorie: Dr. Radu Seiceanu- chirurg, Conf. Dr. Natalia Hagău - anestezist). Modificările parametrilor clinico-biologici, a graficelor obținute prin monitorizarea continuă a glucozei și a riscului cardiovascular pe termen lung, evaluat prin modelul Archimedes, sunt redate în tabelul 34.

Scanned with OKEN Scanner

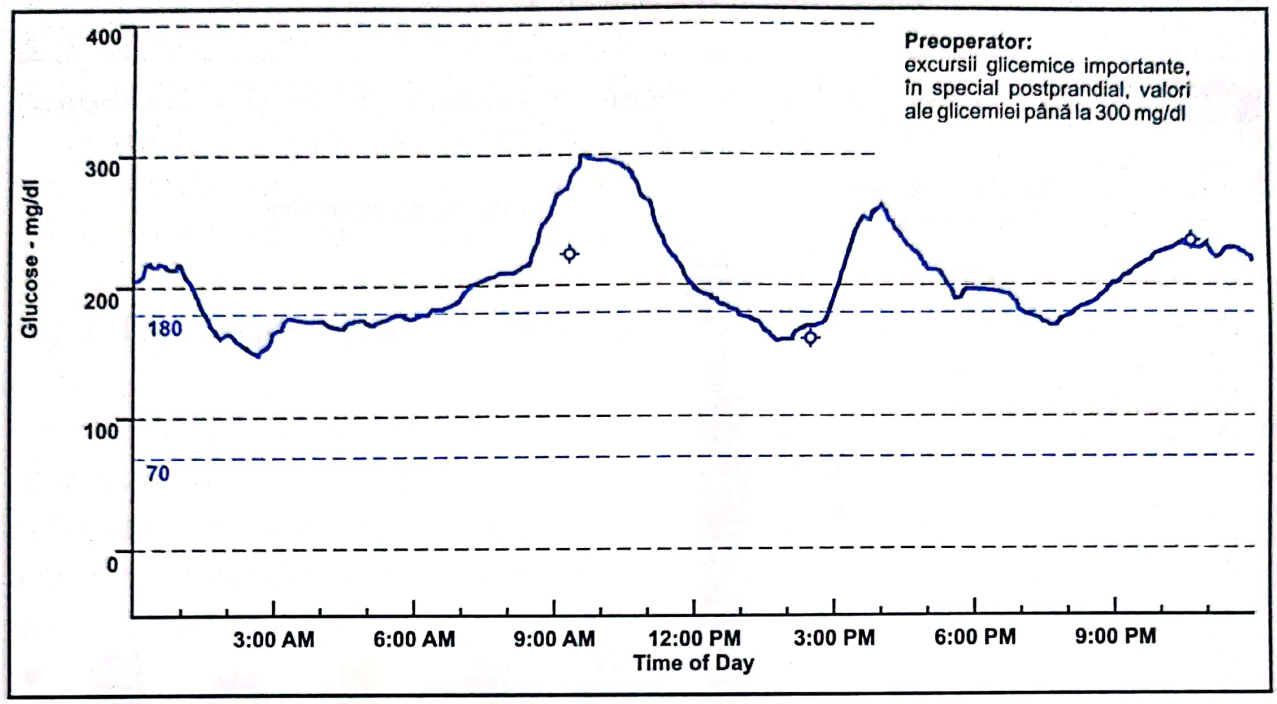
Tabelul 34. Ameliorarea factorilor de risc cardiovascular în urma intervenției chirurgicale de rezecție gastrică longitudinală laparoscopică - caz clinic

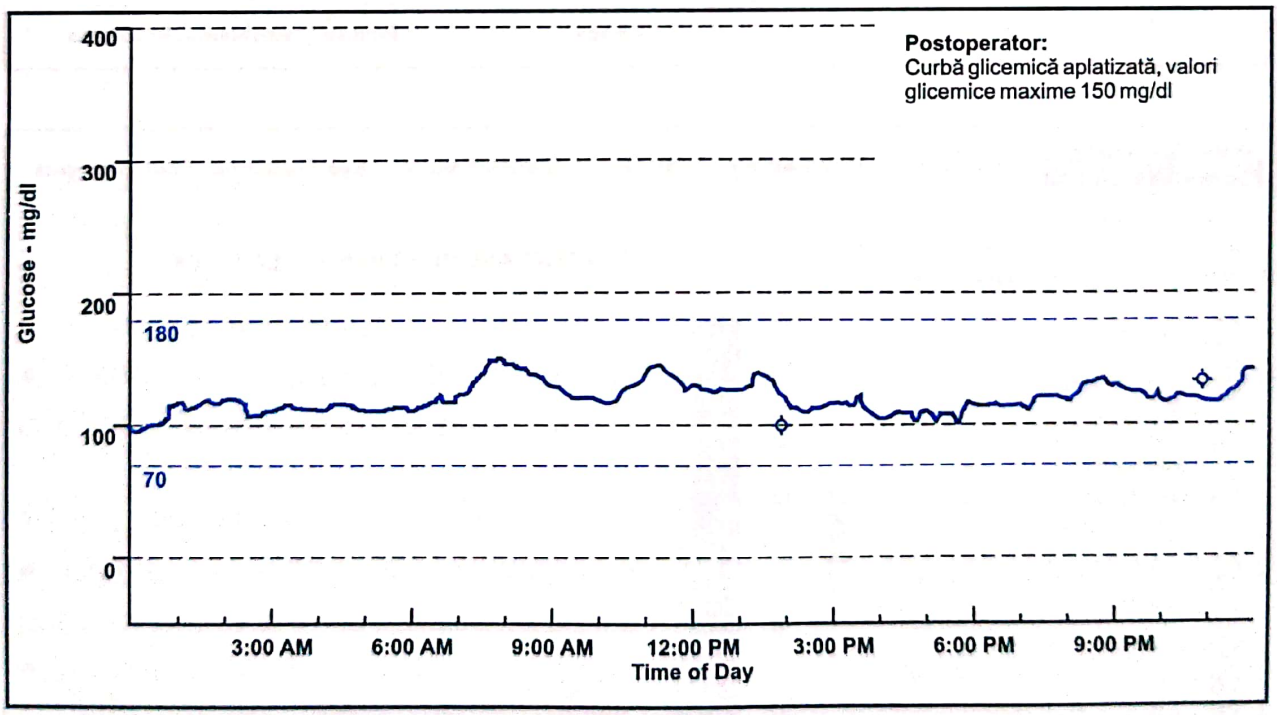
B.D., 40 ani, sex masculin, nefumător, sedentar **Istoric personal:**	
DZ tip 2 de 6 ani, insulinotratat de 1.5 ani	Retinopatie diabetică neproliferativă
Hipercolesterolemie controlată medicamentos	Hipertensiune arterială esențială gr.II, risc C
Steatoză hepatică	Guşă difuză eutiroidiană
Obezitate morbidă, risc crescut	Sindrom metabolic
	Apneee în somn

Vizita / Parametrii	V1(la 4 luni preoperator)	V2 (la 5 săptămâni postoperator)
Greutate(kg)	153,6	138,1
IMC (kg/m²)	45,9	41,2
Circumferinta abdominala (cm)	146	139
TA (mmHg)	135/82	128/76
Glicemie (mg/dl)	306	121
HbA1c(%)	7,9	7,5
Colesterol total (mg/dl)	162	105
HDL colesterol (md/dl))	64,2	43,1
Trigliceride (mg/dl)	70	70
LDL colesterol (mg/dl)	84	48
Creatinina serica (mg/dl)	0,8	0,7
Acid uric (mg/dl)	4,3	6,4
ALAT (UI/L)	50,5	52,7
ASAT (UI/L)	15,7	45,3
GGT (UI/L)	55,2	38,7
CK (UI/L)	24,4	95,4
Proteina C reactiva (mg/l)	< 6	< 6
Tratament antihiperglicemiant	SIOFOR 2x1000 mg, DETEMIR 60-0-60 UI NOVORAPID 30-40-30UI	SIOFOR 2x1000 mg
Doza de insulina/kg corp (ui/kg)	1,43	0
Tratament asociat	Sortis 20 mg/zi Iodid 100 µg/zi Atacand 16 mg /zi Preductal 2x35 /zi Moxogamma 0,3 mg/zi Aspirin protect 100 mg /zi	Sortis 20 mg/zi Iodid 100 µg/zi Atacand 16 mg /zi Preductal 2x35 /zi Moxogamma 0,3 mg/zi Aspirin protect 100 mg /zi

Scanned with OKEN Scanner

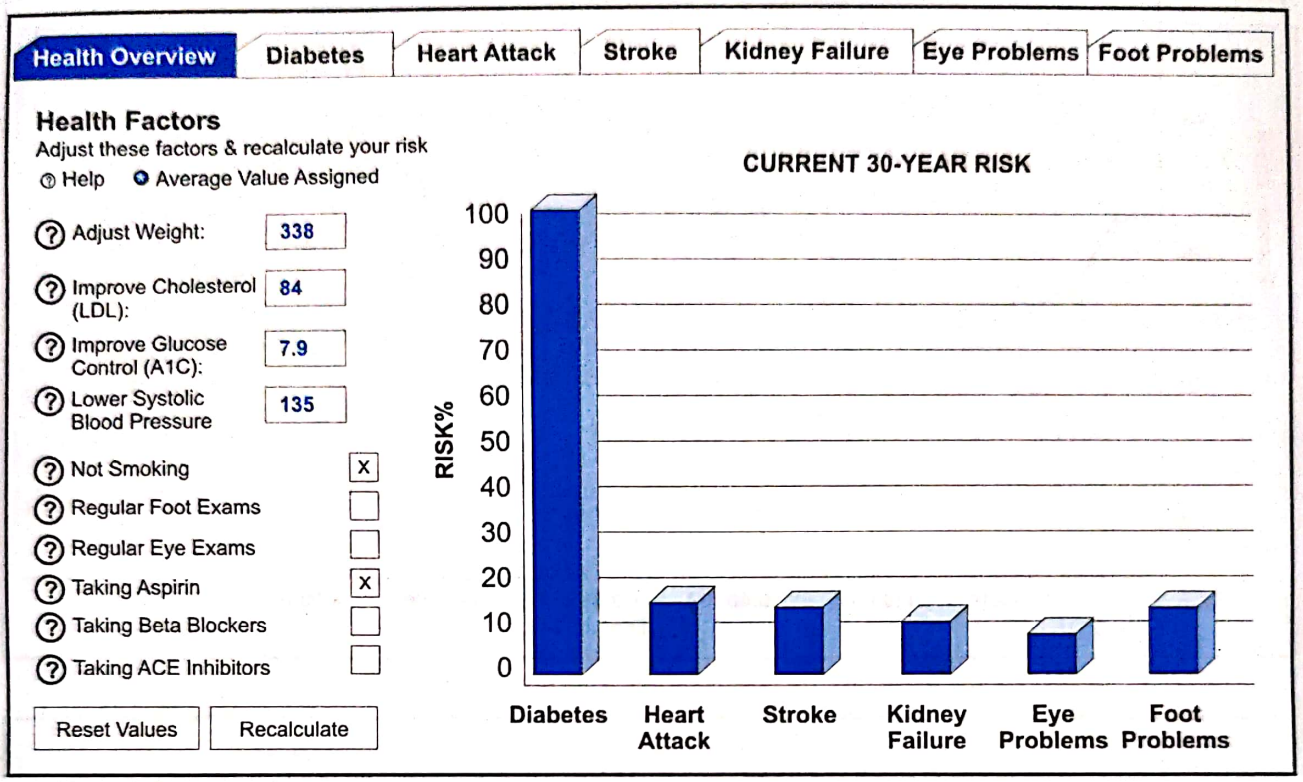
Tabelul 34. continuare

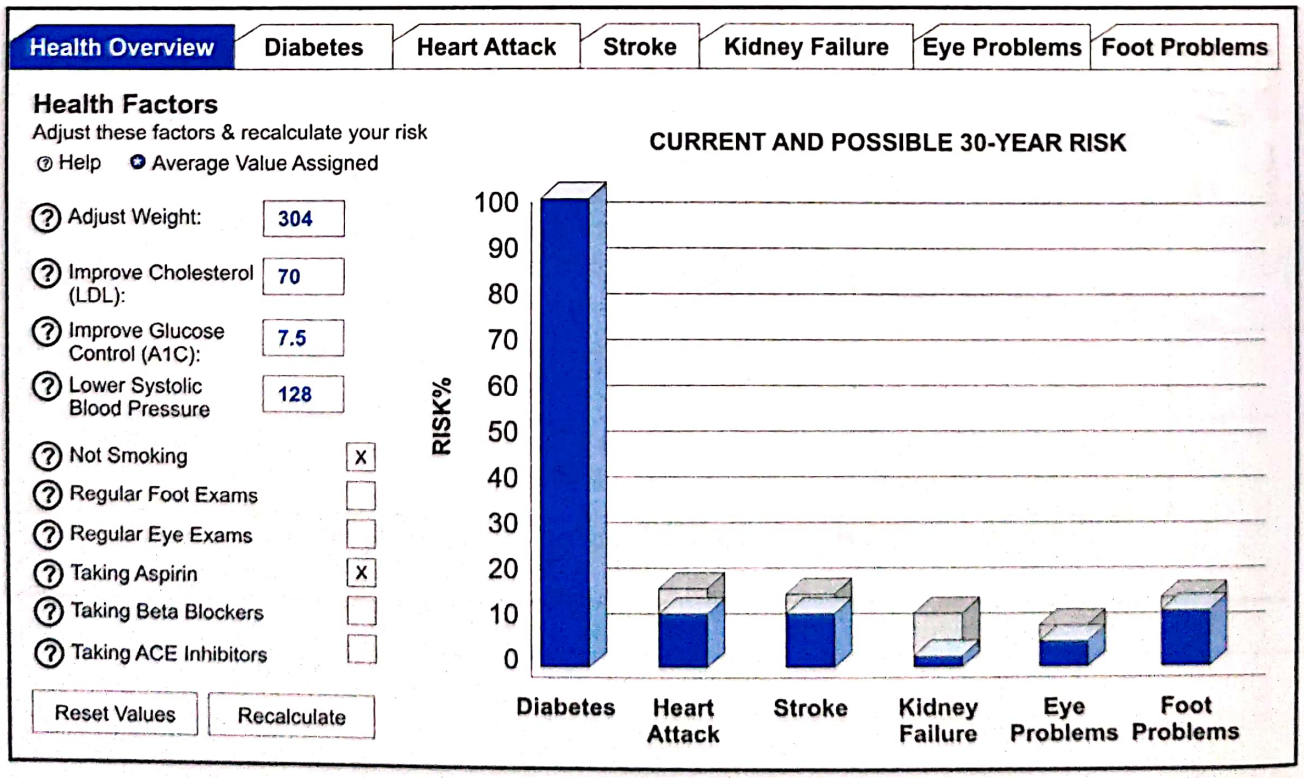




Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 34. continuare
Riscul pe termen lung (Modelul Archimedes)





Scanned with OKEN Scanner

Ameliorarea tuturor parametrilor clinico-biologici a determinat reducerea semnificativă a riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral şi de apariţie a complicaţiilor microvasculare, în special de nefropatie. În plus, s-a produs scăderea importantă a valorilor glicemice pre- şi postprandiale şi a excursiilor glicemice, însoţită de sistarea insulinoterapiei. De asemenea, ameliorarea calităţii somnului a fost remarcată atât subiectiv, de către pacient, cât şi prin evaluarea polisomnografică.

VI.6. Farmacoterapia controlului plachetar

Ameliorarea statusului protrombotic la pacienţii cu DZ reprezintă un important obiectiv terapeutic în prevenţia primară şi secundară a complicaţiilor cardiovasculare. Ghidurile internaţionale de management al riscului cardiovascular din diabetul zaharat recomandă ca statusul protrombotic să fie controlat prin [74, 90]:

- Utilizarea terapiei cu aspirină (75-162 mg/zi) ca metodă de profilaxie secundară la persoanele cu diabet şi istorie personală de boală cardiovasculară
- Utilizarea terapiei cu aspirină (75-162 mg/zi) ca metodă de profilaxie primară la:
  - Persoanele cu DZ tip 2 şi risc cardiovascular crescut, inclusiv vârsta peste 40 ani sau factori de risc asociaţi (istorie familială de boală cardiovasculară, fumat, hipertensiune arterială, dislipidemie, albuminurie)
  - Persoane cu vârsta cuprinsă între 30-40 ani, în prezenţa altor factori de risc cardiovascular
- Asocierea aspirinei cu clopidogrel la persoanele cu diabet şi boală cardiovasculară severă şi progresivă.

VI.6.1. Aspirina

- Efectul antiinflamator al aspirinei se produce prin inhibarea ciclo-oxigenazei (COX).
- Inhibarea COX este responsabilă însă şi de principalele efecte secundare ale aspirinei (hemoragiile digestive) [194]
- Inhibiţia COX este ireversibilă pe toată durata de viaţă a trombocitelor (7-11 zile).
- Turnover-ul crescut al plachetelor observat la pacienţii cu diabet justifică administrarea zilnică a aspirinei.

Scanned with OKEN Scanner

În cea mai mare meta-analiză a studiilor de profilaxie primară şi secundară cu terapie antiplachetară (marea majoritate cu aspirină) au fost incluşi peste 4500 de pacienţi cu diabet zaharat şi s-a constatat o scădere a incidenţei evenimentelor vasculare de la 23,5%, la grupul de control, la 19,3% la grupul tratat activ, ceea ce înseamnă prevenirea a 42 de evenimente la 1000 de pacienţi cu diabet trataţi [195]. Cu toate acestea scăderea de doar 7% a riscului la pacienţii cu diabet este net mai mică decât cea de 22% la cei fără diabet.

Acest fapt a fost interpretat ca o „rezistenţă la aspirină" a pacienţilor cu diabet zaharat care poate fi definită fie ca un eşec al tratamentului (adică recurenţa episoadelor trombotice sub tratament cu aspirină), fie ca o rezistenţă biochimică (adică rezistenţa răspunsului plachetar în ciuda expunerii plachetelor la aspirină) [196]. Unele sudii au relevat faptul ca rezistenţa biochimică la aspirină este prezentă la 10-40% dintre pacienţii cu DZ [197], dar nu există nici o modalitate clinic accesibilă pentru identificarea acesteia.

VI.6.2. Clopidogrelul

- îşi exercită efectul antiplachetar prin inhibiţia legării ADP-ului de receptorii purinergici plachetari
- inhibă activarea receptorilor glicoproteici IIb şi IIIa şi deci legarea de fibrinogen

În unele studii, clopidogrelul s-a dovedit superior aspirinei în reducerea evenimentelor vasculare, însă inferior acesteia din punct de vedere al cost-eficienţei [198], astfel încât indicaţia pentru utilizarea sa în profilaxia BCV se rezumă deocamdată la persoanele cu boală cardiovasculară severă şi progresivă.

VI.7. Farmacoterapia sindromului metabolic

Asocierea sindromului metabolic cu diabetul zaharat indică existenţa unui risc cardiovascular foarte crescut, atât în DZ tip 1, cât mai ales în DZ tip 2. Ca atare, managementul clinic trebuie să fie intensiv. El se bazează pe optimizarea stilului de viaţă (detaliat în capitolul V.7) şi pe farmacoterapie.

Scanned with OKEN Scanner

La persoanele cu diabet zaharat şi sindrom metabolic managemetul clinic se bazează pe optimizarea stilului de viaţă şi farmacoterapie, instituite din momentul diagnosticului sindromului metabolic.

Particularitatea dietei în sindromul metabolic constă în adaptarea sa la multitudinea factorilor care trebuie controlaţi.

Cele mai utilizate medicamente pentru tratamentul componentelor sindromului metabolic sunt cele redate în tabelul 35 [152].

Tabelul 35. Medicamente frecvent utilizate în tratamentul componentelor sindromului metabolic [152]

Obezitatea
- Orlistat, sibutramina, rimonabant
Dislipidemia
- Statine, fibraţi, acid nicotinic, ezetimibe
Hiperglicemia din DZ tip 2
- Metformin, sulfonilureice, glinide, tiazolidindione, inhibitori de a-glucozidază, incretine, insulină
Hipertensiunea arterială
- Diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie, sartani, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, α-blocante (clonidina), moxonidina
Starea protrombotică
- Aspirina, clopidogrel

Dintre aceşti agenţi farmacologici, o menţiune aparte pentru utilizarea în sindromul metabolic au:

- ***Rimonabant***, care s-a dovedit eficient în privinţa obţinerii controlului tuturor componentelor componentelor sindromului metabolic (obezitate, glicemie, hipertensiune, dislipidemie) [190, 191, 199, 200].
- ***Asocierea statină-fenofibrat*** pentru controlul dislipidemiei aterogene, ţinând cont de efectele benefice ale agoniştilor PPARα asupra funcţiei mitocondriale, a mecanismului de producere al dislipidemiei aterogene şi a insulinorezistenţei [201].
- ***Moxonidina***, agonist al receptorului imidazolinic, care inhibă hiperactivarea sistemului nervos simpatic şi produce vasodilataţie, reducând astfel insulinorezistenţa [153]
- ***Telmisartan*** care acţionează dual prin blocarea receptorilor de angiotensină

Scanned with OKEN Scanner

şi ca agonist PPARγ, având astfel acţiune hipotensoare şi antihiperglicemiantă [153].

Farmacoterapia cu agenţi multipli este eficientă numai dacă aderenţa/ complianţa este corespunzătoare. Aceasta se realizează printr-o educaţie terapeutică intensivă, continuă şi bine structurată.

Pentru optimizarea farmacoterapiei sindromului metabolic la persoanele cu diabet zaharat, S. Grundy a propus o strategie care implică [153]:
- Iniţierea precoce a terapiei antihiperlipidemiante şi antihipertensive, cu doze moderate (standard)
- Utilizarea de agenţi farmacologici cu administrare unică
- Utilizarea, atunci când acestea există, a combinaţiilor fixe de agenţi farmacologici
- Simplificarea regimului terapeutic
- Dezvoltarea medicamentelor „multifuncţionale" care să se adreseze unui număr cât mai mare de factori de risc

VI.8. Alte aspecte ale controlului riscului cardiovascular

VI.8.1. Controlul riscului cardiovascular în diabetul zaharat tip 1

Spre deosebire de DZ tip 2 în care factorii de risc cardiovascular sunt prezenţi în majoritatea cazurilor înainte de debutul clinic al bolii, în DZ tip 1 aceştia se manifestă clinic după depistarea diabetului. Impactul DZ tip 1 asupra mortalităţii de cauză cardiovasculară este similar cu cel al DZ tip 2 [60], motiv pentru care screening-ul factorilor de risc trebuie făcut sistematic pe tot parcursul evoluţiei, iar odată ce sunt diagnosticaţi trebuie trataţi după principiile managementului clinic multifactorial, intensiv şi precoce.

VI.8.2. Controlul riscului cardiovascular în prediabet

Unul din cele mai importante obiective terapeutice în prediabet este prevenirea progresiei spre DZ tip 2. Mai multe studii clinice au demonstrat eficienţa intervenţiilor de optimizare a stilului de viaţă şi a farmacoterapiei asupra acestui aspect, demonstrând reducerea semnificativă a riscului de apariţie a DZ tip 2 (tabelul 36) [52, 202-204]

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 36. Eficiența optimizării stilului de viață sau a farmacoterapiei în prevenirea progresiei de la prediabet la diabet zaharat tip 2 [după [52, 202-204]]

Trial	Intervenție	Reducerea riscului
Intervenții prin optimizarea stilului de viață		
Da Quing	Dietă, exercițiu fizic, ambele	31-46%
DPP	Dietă și exercițiu fizic	58%
DPS	Dietă și exercițiu fizic	58%
Intervenții prin farmacoterapie		
STOP-NIDDM	Acarboză	25%
DPP	Metformin	31%
DREAM	Rosiglitazonă	60%

Legendă: DPP- Diabetes Prevention Program, DPS- Diabetes Prevention study, STOP-NIDDM- Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes, DREAM- Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication

Efectele obținerii unor nivele normale ale glicemiei bazale la pacienți cu prediabet/ diabet incipient și risc cardiovascular crescut sunt investigate în studiul ORIGIN. Trialul are o durată de 5 ani (până în 2009) și va confirma sau infirma beneficiile controlului glicemic intensiv cu glargină, respectiv al tratamentului cu omega-3 asupra riscului de evenimente și decese cardiovasculare [205].

VI.8.3. Controlul riscului cardiovascular la persoanele cu diabet și boală cardiovasculară aterosclerotică

În iunie 2007, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) au publicat un ghid comun referitor la diabet și bolile cardiovasculare [3]. Obiectivele terapeutice pentru această categorie de persoane sunt detaliate în capitolul IV.4, iar indicațiile terapeutice specifice pentru cardiopatia ischemică, insuficiența cardiacă, arteriopatia cronică obliterantă și accidentul vascular cerebral presupun o colaborare strânsă cu specialiștii cardiologi și neurologi (capitolul VII).

VI.8.4. Controlul riscului cardiovascular la persoanele cu microangiopatie

Controlul strict al tuturor factorilor de risc cardiovascular (glicemic, tensional, lipidic) reprezintă fundamentul prevenirii complicațiilor microvasculare sau, dacă acestea sunt constituite, al încetinirii progresiei lor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentele specifice sunt complexe şi vor fi amintite doar sumar :

- ***Retinopatia***: intervenţia de elecţie pentru tratamentul retinopatiei este fotocoagularea laser focală, sub ghidaj angiofluorografic.
- ***Neuropatia*** are o terapie complexă datorită [206]:
  - multiplelor mecanisme implicate în patogeneză
  - diversităţii manifestărilor ei clinice
  - faptului că vizează obiective terapeutice multiple (ex. ameliorarea unor simptome şi semne, reducerea riscului pentru ulceraţii şi amputaţii, reducerea riscului de moarte subită) pentru care se recurge atât la mijloace farmacologice cât şi nefarmacologice (ex. electrostimularea, educaţia terapeutică, terapia comportamentală, acupunctura)
- ***Nefropatia***: în studiul Steno-2 terapia multifactorială intensivă a determinat scăderea cu 61% a riscului de apariţie a microalbuminuriei [48], demonstrând că reprezintă cea mai eficientă abordare terapeutică pentru această complicaţie microvasculară.

VI.8.5. Controlul altor condiţii clinice şi factori de risc cardiovascular din diabetul zaharat

- **Ficatul gras nonalcoolic** nu are până în prezent, o terapie specifică eficientă; controlul multifactorial al obezităţii, insulinorezistenţei/hiperglicemiei, hiperlipidemiei şi hipertensiunii arteriale este cea mai bună opţiune [207]
- **Depresia**: medicaţia antidepresivă şi-a demonstrat eficienţa la persoanele cu diabet, dar necesită o atentă monitorizare a echilibrului glicemic datorită posibilelor efecte de inducere a hiper- sau hipoglicemiilor de către agenţii antidepresivi [110]. Indicaţia de tratament antidepresiv aparţine exclusiv medicului psihiatru
- **Anemia**: chiar dacă se preferă corectarea eritropoiezei cu analogi sintetici de eritropoietină, tratamentul anemiei poate necesita transfuzii de sânge sau masă eritrocitară şi va fi recomandat de specialistul nefrolog în cadrul colaborării multidisciplinare.
- **Disfuncţia erectilă**: inhibitorii de fosfodiesterază -5 şi substituţia androgenică, alături de consilierea psihologică, sunt cele mai eficiente metode de control al acestei condiţii clinice. Inhibitorii de fosfodiesterază-5 sunt preferaţi deoarece oferă şi cardioprotecţie.
- **Hiperuricemia** asimptomatică se tratează prin dietă antiuricemiantă (capitolul V.2) şi nu necesită farmacoterapie decât în cazul persoanelor cu istoric

Scanned with OKEN Scanner

de atacuri de gută, cu insuficiență renală sau cu niveluri foarte crescute ale acidului uric. Tratamentul de fond este reprezentat în principal de alopurinol, iar tratamentul atacurilor de gută include antiinflamatoare nesteroidiene, colchicina şi preparate cortizonice [208].

• **Apneeea în somn**: scăderea în greutate reprezintă fundamentul terapeutic pentru apneea în somn la persoanele supraponderale/obeze. În cazul celor cu diabet zaharat şi boli cardiovasculare este recomandată terapia prin presiune pozitivă continuă (Continuous Positive Airway Pressure -CPAP) [84].

VI.8.6. Rolul benfotiaminei

Tiamina (vitamina B1) este un cofactor esențial al multor enzime implicate în sinteza acizilor nucleici, a ATP-ului, a unor factori antioxidanți, neurotransmițători sau în metabolismul glucidic. Peste 75% din persoanele cu diabet zaharat au valori serice ale tiaminei sub limita normală în special datorită unui clearance crescut din cauza modificăilor renale şi a tratamentului diuretic, dar şi a unei nevoi crescute de neutralizare a stresului oxidativ şi a produşilor avansați de glicozilare (AGE) [209].

O serie de studii clinice care au utilizat ***benfotiamina*** (derivat liposolubil de tiamină, cu biodisponibilitate mult superioară) au demonstrat că grupurile tratate, comparativ cu cele de control au prezentat:

• Ameliorarea semnificativă a fracției de ejecție la persoanele cu insuficiență cardiacă [210]

• Diminuarea simptomatologiei şi ameliorarea parametrilor neurologici la persoanele cu neuropatie diabetică şi alcoolică [211]

• Prevenirea disfuncției endoteliale postpradiale, a stresului oxidativ, a scăderii concentrației de adiponectină şi a creşterii concentrației de AGE la pacienții cu diabet zaharat tip 2 [212]

Rezultatele acestor studii demonstrează că benfotiamina are un efect benefic în reducerea riscului cardiovascular prin contracararea efectelor nefaste ale AGE, că poate preveni disfuncția vasculară şi, implicit ateroscleroza, şi că poate contribui la modularea insulinosenzitivității. Astfel, substituția cu benfotiamină la persoanele cu diabet zaharat este în principiu logică, studii suplimentare pe un număr mai mare de pacienți fiind însă necesare pentru a confirma aceste ipoteze.

Scanned with OKEN Scanner

Addendum

UKPDS după 10 ani (1998-2008)

În cadrul celui de al 44-lea Congres al Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (10 septembrie 2008, Roma), la exact 10 ani de la prima comunicare a rezultatelor UKPDS (1998, Barcelona), R. R. Holman şi D. R. Matthews au prezentat rezultatele monitorizării post-trial UKPDS pe o perioadă de 10 ani de la încheierea studiului. Datele, publicate simultan în New England Journal of Medicine, analizează persistența în timp a beneficiilor controlului glicemic şi tensional.

1. **Controlul glicemic** [Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 10 Sept 2008, 359, available at: www.nejm.org]

Studiul UKPD, început în 1977 şi încheiat în 1997, a demonstrat reducerea semnificativă a riscului de apariție a complicațiilor microvasculare la pacienții cu DZ tip 2 nou depistat tratați intensiv (insulinoterapie sau sulfonilureice), comparativ cu cei tratați convențional (dietă). Nu s-au înregistrat în momentul încheierii studiului beneficii suplimentare ale tratamentului intensiv cu insulină sau sulfonilureice în ceea ce priveşte reducerea riscului de infarct miocardic sau a mortalității de orice cauză. În subgrupul de pacienți tratați intensiv cu metformin s-a produs scăderea semnificativă a riscului de infarct miocardic şi a mortalității de orice cauză.

Monitorizarea post-trial a avut ca obiectiv evaluarea persistenței beneficiilor microvasculare ale controlului glicemic şi analizarea efectelor acestuia pe o perioadă de 10 ani asupra complicațiilor macrovasculare.

În perioada de urmărire au fost incluşi 3277 pacienți, evaluați în primii 5 ani prin controale anuale în clinicile UKPDS, iar ulterior (anii 6-10) prin chestionare trimise la domiciliu. În toată perioada post-trial nu s-a efectuat nici o intervenție asupra terapiei antihiperglicemiante indicate de către medicii curanți.

Obiectivele clinice vizate în analiza rezultatelor au fost:

- Orice eveniment legat de diabet (moarte subită, deces datorat hiper- sau hipoglicemiei, infarct miocardic fatal sau non-fatal, accident vascular cere-

Scanned with OKEN Scanner

bral fatal sau non-fatal, insuficienţă renală, amputaţii, hemoragie în vitros, fotocoagulare retiniană, cecitate, extracţie de cataractă)
- Mortalitatea datorată diabetului (moarte subită sau prin infarct miocardic, accident vascular cerebral, arteriopatie periferică, boală renală, hiper- sau hipoglicemie)
- Mortalitatea de orice cauză
- Infarctul miocardic (moarte subită, infarct miocardic fatal sau non-fatal)
- Accident vascular cerebral (fatal sau non-fatal)
- Arteriopatie periferică (amputaţia a cel puţin un deget sau deces datorat arteriopatiei periferice)
- Boală microvasculară (hemoragie în vitros, fotocoagulare retiniană, insuficienţă renală).

Rezultatele analizei post-trial au demonstrat că:
- Diferenţele între tipurile de terapie antihiperglicemiantă au dispărut după primii 5 ani, la acel moment 5% din pacienţi fiind trataţi prin dietă, 46% cu terapie orală şi 49% cu insulină ± terapie orală.
- La 1 an de la încheierea studiului nu au mai existat diferenţe între valorile A1c din grupul tratat intesiv şi cel tratat convenţional
- La 10 ani:
  - În grupul tratat iniţial intensiv cu insulină sau sulfonilureice s-au înregistrat:
    - reducerea semnificativă cu 9% (p=0.04) a riscului pentru orice eveniment legat de diabet
    - Reducerea semnificativă cu 24% (p=0.001) a riscului de complicaţii microvasculare
    - Reducerea semnificativă cu 17% (p=0.01) a riscului de mortalitate datorată diabetului
    - Reducerea semnificativă cu 15% (p=0.01) a riscului de infarct miocardic
    - Reducerea semnificativă cu 13% (p=0.007) a mortalităţii de orice cauză
    - Nu s-a produs reducerea riscului de apariţie a accidentului vascular cerebral sau a arteriopatiei periferice
  - În grupul tratat iniţial intensiv cu metformin s-au înregistrat:
    - reducerea semnificativă cu 21% (p=0.01) a riscului pentru orice eveni-

Scanned with OKEN Scanner

ment legat de diabet
- Reducerea semnificativă cu 30% (p=0.01) a riscului de mortalitate datorată diabetului
- Reducerea semnificativă cu 33% (p=0.005) a riscului de infarct miocardic
- Reducerea semnificativă cu 27% (p=0.002) a mortalității de orice cauză
- Nu s-a produs reducerea riscului de apariție a accidentului vascular cerebral, arteriopatiei periferice sau a complicațiilor microvasculare

În concluzie, în pofida dispariției rapide a diferențelor în controlul glicemic, urmărirea post-trial pe o perioadă de 10 ani a pacienților înrolați în UKPDS a demonstrat că beneficiile unui bun control glicemic inițial se mențin în timp prin continuarea reducerii riscului de apariție a complicațiilor microvasculare şi, extrem de important, determină scăderea semnificativă a riscului de infarct miocardic şi mortalitate de orice cauză.

O posibilă explicație a acestui efect "moştenit" ("legacy effect") de protecție macrovasculară ar putea fi legată de acumularea intracelulară a produşilor finali de glicozilare avansată care, chiar în condițiile realizării unui control glicemic intensiv, sunt degradați lent.

Rezulatele studiului subliniază necesitatea obținerii precoce a unui control glicemic optim, care se poate realiza doar în condițiile diagnosticării precoce a DZ tip 2, cu alte cuvinte "trebuie să tratăm hiperglicemia din prima zi şi să o tratăm corect" (RR Holman).

2. **Controlul tensional** [Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med, 10 Sept 2008, 359, available at: www.nejm.org]

În UKPDS, pacienții cu hipertensiune arterială au fost randomizați în două grupuri de tratament: standard sau intensiv (prin asociere de IECA sau beta-blocant). Rezultatele publicate în 1997 au demonstrat că în grupul tratat intensiv, comparativ cu cel standard s-a produs reducerea semnificativă cu 24% pentru orice eveniment legat de diabet, cu 32% pentru mortalitatea datorată diabetului, cu 44% pentru accidente vasculare cerebrale şi cu 37% pentru complicațiile microvasculare, fără a exista însă diferențe semnificative în ceea ce priveşte reducerea riscului de infarct miocardic sau mortalitate de

Scanned with OKEN Scanner

orice cauză.

Monitorizarea post-trial s-a realizat la fel ca pentru controlul glicemic, fiind incluşi 884 pacienţi.

Rezultatele evaluării la 10 ani au demonstrat că:

- Diferenţele valorilor tensionale între cele două grupuri au dispărut în primii 2 ani de la încheierea studiului
- Beneficiile iniţiale ale controlului tensional din braţul tratat intensiv nu s-au menţinut pe parcursul celor 10 ani de urmărire
- În schimb, s-a înregistrat în al 10-lea an post-trial, o reducere semnificativă cu 50% (p=0.02) a riscului de arteriopatie periferică

În concluzie, iniţierea cât mai rapidă a unui management intensiv al HTA la pacienţii cu DZ tip 2 se asociază cu reducerea riscului de complicaţii micro- şi macrovasculare, dar continuarea controlului tensional optim este obligatorie pentru menţinerea beneficiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Addendum

Rolul benfotiaminei şi al acidului α-lipoic în prevenţia complicaţiilor cronice

Într-un studiu publicat în numărul din octombrie 2008 al revistei *Diabetologia*, autorii au evaluat efectul unei combinaţii de 600 mg/zi benfotiamină (în două prize) plus 600 mg/zi acid alfa-lipoic cu eliberare prelungită asupra markerilor de stres oxidativ implicaţi în apariţia complicaţiilor cronice. În studiu au fost înrolaţi pacienţi cu DZ tip 1, nefumători. În zilele 0, 15 şi 28 s-au determinat:

- Parametrii controlului glicemic: A1c, fructozamina şi glicemia bazală
- Formarea AGE intracelulari prin măsurarea angiopoetinei 2
- Activitatea căii hexozaminei prin măsurarea N-acetilglucosaminei modificate din monocitele circulante
- 6-keto-prostaglandina F, marker endotelial anti-aterogen

Rezultatele au demonstrat că tratamentul cu benfotiamină plus acid alfa-lipoic:

- A normalizat nivelul angiopoetinei 2 după două săptămâni
- A determinat reducerea cu 40% a activităţii căii hexozaminei (crescută de 2.8 ori la pacienţii cu DZ tip 1)
- A normalizat după 4 săptămâni activitatea 6-keto-prostaglandinei F (redusă cu 70% la pacienţii cu DZ tip 1)
- Nu a influenţat parametrii controlului glicemic

În concluzie, studiul a validat rezultatele obţinute până în acest moment pe modele animale, demonstrând că tratamentul oral cu benfotiamină plus acid alfa-lipoic normalizează mai multe căi patogenetice implicate în apariţia complicaţiilor cronice la pacienţii cu DZ tip 1 [Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus α- lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. Diabetologia 2008, 51: 1930-1932].

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VII
EDUCAȚIA TERAPEUTICĂ, MONITORIZAREA MULTIFACTORIALĂ CURENTĂ, EVALUAREA AMELIORĂRII RISCULUI CARDIOVASCULAR

VII.1. Educația terapeutică 138
VII.2. Monitorizarea multifactorială curentă..... 138
VII.3. Evaluarea ameliorării riscului cardiovascular global..... 140

Scanned with OKEN Scanner

VII.1. Educația terapeutică are un rol fundamental de asigurare a suportului teoretic şi practic care să permită persoanelor cu diabet implicarea activă în controlul bolii şi al factorilor de risc asociați. Conceptul actual al educației specifice în diabetul zaharat prevede investirea persoanelor cu cunoştințe, deprinderi, atitudini, care să le permită luarea unor decizii terapeutice, adaptarea la diverse situații, autocontrolul şi auto-observarea. Educația se va efectua cu ocazia fiecărei consultații, şi va viza obiectivele tratamentului, metodele terapeutice, complicații acute şi cronice, riscul cardiovascular, noțiuni de contracepție, sarcină, autocontrol şi automonitorizare, situații speciale. Anual se va face o evaluare globală a cunoştințelor teoretice şi a modului de abordare în practică [132].

Studiul SHIELD publicat în anul 2007 a demonstrat că persoanele cu DZ tip 2 şi cele cu risc cardiovascular crescut dețin cunoştințe despre dietă, exercițiu fizic, scăderea în greutate, dar nu transpun aceste cunoştințe în practică [213].

Aceste rezultate subliniază importanța dezvoltării unor intervenții şi strategii educaționale care să reducă decalajul dintre informațiile acumulate de către pacient şi comportamentul său relativ la aplicarea cunoştințelor teoretice în viața de zi cu zi.

VII.2. Monitorizarea multifactorială curentă a eficienței terapeutice şi a evoluției clinice, se va face periodic, pentru toate componentele riscului cardiometabolic, în funcție de răspunsul la tratament.

Abordarea practică a monitorizării presupune parcurgerea a două nivele calitative: la nivelul centrelor de diabet şi la nivelul medicului de familie. Metodele şi ritmul monitorizării factorilor de risc sunt redate în tabelul 37 [214].

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 37. Metodele şi ritmul monitorizării în diabet [214]

Parametrii	Asistenţa secundară şi terţiară		Medic de familie
	Ideal	Acceptabil	
Glicemia bazală	Automonitorizare	1 x/lună	1 x/lună
Profil glicemic	În cadrul automonitorizării	Opţional, în funcţie de indicaţii	
A1c	4 x / an	1 – 2 x / an	
Profil lipidic	-1 x / an la cei fără dislipidemii -la 4-6 săpt., până la atingerea obiectivelor la cei cu dislipidemii -la 3-6 luni, după atingerea obiectivelor.	-1 x / an la cei fără dislipidemii →	-1 x / an la cei fără dislipidemii → -în funcţie de posibilităţi
Talie, greutate, IMC	La fiecare consultaţie sau în funcţie de programul terapeutic, în cadrul managementului obezităţii	2 x /an	La fiecare consultaţie
TA - la normotensivi - la hipertensivi	3 - 4 x / an 1 x / 2 săptămâni, sau în funcţie de programul terapeutic	1 x /an 1 x /lună	La fiecare consultaţie
Examenul funcţiei renale	1 x / an(sau în funcţie de indicaţii în cazul complicaţiilor renale)	1 x / an	1 x / an
Examenul oftalmologic	1 x / an(sau în funcţie de indicaţii în cazul retinopatiei diabetice)	1 x / an	1 x / an
Examenul piciorului	La fiecare consultaţie	1 x / an, sau când este prezentă simptomatologia	La fiecare consultaţie
Examenul cardiovascular	1 x / an (sau în funcţie de indicaţii în caz de BCV)	1 x /an sau în prezenţa altor factori de risc cardiovasculari	
Analiza stilului de viaţă şi a educaţiei	La fiecare consultaţie	1x / an	Se va aborda câte o temă la fiecare vizită
Controlul efectelor adverse ale medicaţiei	La fiecare consultaţie →	→	La fiecare consultaţie

Scanned with OKEN Scanner

VII.3. Evaluarea ameliorării riscului cardiovascular global

Această etapă a abordării riscului cardiovascular se va realiza periodic şi va cuprinde:

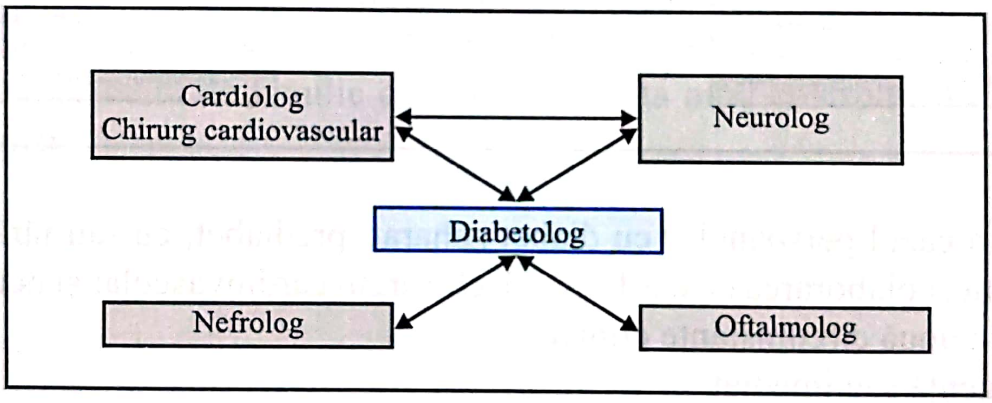
- **Evaluarea beneficiilor** managementului clinic, care pe lângă faptul că oferă medicului certitudinea corectitudinii tratamentului indicat, are şi rolul de a motiva pacientul în continuarea programului intensiv de control a factorilor de risc. Pentru evaluarea individuală a beneficiilor sugerăm utilizarea diagramelor de risc pe 10 ani (UKPDS, SCORE, Framingham) şi a modelului Archimedes (evaluarea riscului pe 30 de ani).
- **Evaluarea insuccesele şi a barierelor**, în scopul optimizării controlului multifactorial prin îndepărtarea factorilor care impietează obţinerea beneficiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VIII
COLABORĂRI INTERDISCIPLINARE ÎN ECHIPA DE ÎNGRIJIRE

Abordarea persoanei cu diabet în cadrul „triadei îngrijirii" [132] se face în echipa coordonată de diabetolog, având ca cel mai important membru al echipei persoana cu diabet. Ceilalți componenți ai echipei sunt reprezentanți ai diferitelor specialități sau grupuri de lucru. Colaborarea dintre ei este extrem de utilă în situații particulare. Cele mai importante colaborări, privite prin prisma controlului riscului cardiovascular sunt prezentate în figura 28.

Figura 28. Principalele colaborări în scopul controlului riscului cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat

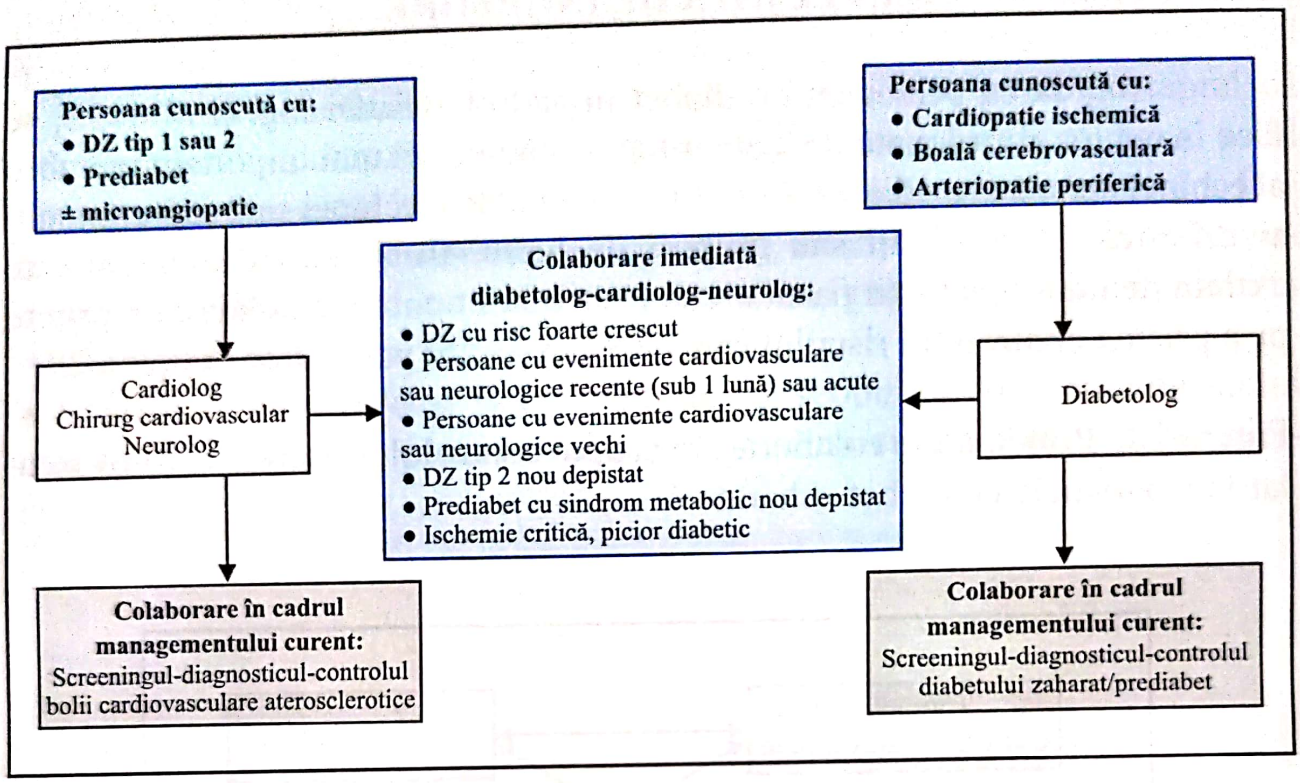


Colaborarea cu cardiologii, chirurgii cardiovasculari şi neurologii

Acestă colaborare „în triunghi" este uzuală, dată fiind frecvența macro- şi microangiopatiei, pe de o parte, şi tulburările de glicoreglare din bolile cardiovasculare aterosclerotice, pe de altă parte. Recent, EASD şi ESC au elaborat un algoritm al acestor colaborări [86] (capitolul IV.1.7) pe care noi l-am modificat conform figurii 29.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 29. Sugestii referitoare la „triada" colaborării diabetolog-cardiolog (chirurg cardiovascular) - neurolog



În cazul persoanelor cu diabet zaharat/ prediabet, cu sau fără micro-angiopatie, colaborarea cu cardiologul, chirurgul cardiovascular şi neurologul se face în două circumstanțe clinice:

- De urgență sau imediat
- În cadrul managementului clinic curent

Dacă este vorba despre persoane cu boli cardiovasculare cunoscute (cardiopatie ischemică, boală cerebrovasculară, arteriopatie periferică), colaborarea cu diabetologul se va face:

- De urgență sau imediat
- În cadrul managementului clinic curent

Colaborarea imediată se impune în următoarele circumstanțe clinice:

- DZ cu risc foarte crescut, inclusiv asocierea diabetului cu sindromul metabolic
- Persoane cu evenimente cardiovasculare sau neurologice acute sau recente (sub 1 lună)
- Persoane cu evenimente cardiovasculare sau neurologice vechi
- DZ tip 2 nou depistat

Scanned with OKEN Scanner

- Prediabet cu sindrom metabolic nou depistat

Conținutul colaborării diabetolog-cardiolog/chirurg cardiovascular-neurolog constă în:

- Facilitarea evaluărilor reciproce
- Instituirea unui control corect al riscului cardiovascular

> Este foarte util ca diabetologul să aibă cunoştinţe cât mai aprofundate de cardiologie/neurologie, dar trebuie să recunoaştem că tratamentul complicațiilor cardiovasculare/cerebrovasculare este apanajul specialiştilor respectivi, iar cea mai adecvată conduită terapeutică pentru controlul factorilor de risc cardiovascular la o persoană cu diabet este realizată de diabetolog.

Alte colaborări importante în privința managementului complicațiilor microvasculare sunt cu nefrologul şi oftalmologul.

În cadrul acestei colaborări complexe interdisciplinare, un loc aparte îi revine medicului de familie care poate facilita mult controlul riscului cardiovascular.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IX
CAZURI CLINICE COMENTATE

IX.1. Diabet zaharat tip 2..... 146
IX.2. Diabet zaharat tip 1..... 153
IX.3. Glicemie bazală modificată şi sindrom metabolic..... 156
IX.4. Importanța optimizării stilului de viață..... 159

Scanned with OKEN Scanner

Pentru ilustrarea beneficiilor controlului mono- şi multifactorial, vom prezenta în continuare câteva cazuri clinice la care am calculat cu ajutorul modelului Archimedes riscul pe termen lung pentru apariţia complicaţiilor micro- şi macrovasculare, în urma modificării factorilor de risc cardiometabolic.

IX.1. Diabet zaharat tip 2

- AB, femeie, 48 ani
- Sedentară, nefumătoare
- Istoric familial de DZ tip 2
- Diagnostic:
  - DZ tip 2 de 4 ani
  - Retinopatie neproliferativă
  - Neuropatie senzitivă st.II
  - HTAE gradul III
  - Obezitate gradul III
  - Dislipidemie mixtă moderată
  - Sindrom metabolic
- Medicaţie concomitentă:
  - metformin 1000 mg/zi, bisoprolol 10 mg/zi, atorvastatin 10 mg/zi, aspirină
- Parametrii clinico-biologici înregistraţi în ianuarie 2008, cu ocazia unui control în ambulator:
  - A1c=7,9%,
  - TA=155/95 mmHg,
  - G=123 kg, Î=164 cm, IMC=45.7 kg/m^2, circumferinţa abdominală (CA)=121 cm
  - LDL colesterol=138 mg/dl
  - HDL colesterol=39 mg/dl
  - Colesterol total=220 mg/dl
  - TG=215 mg/dl

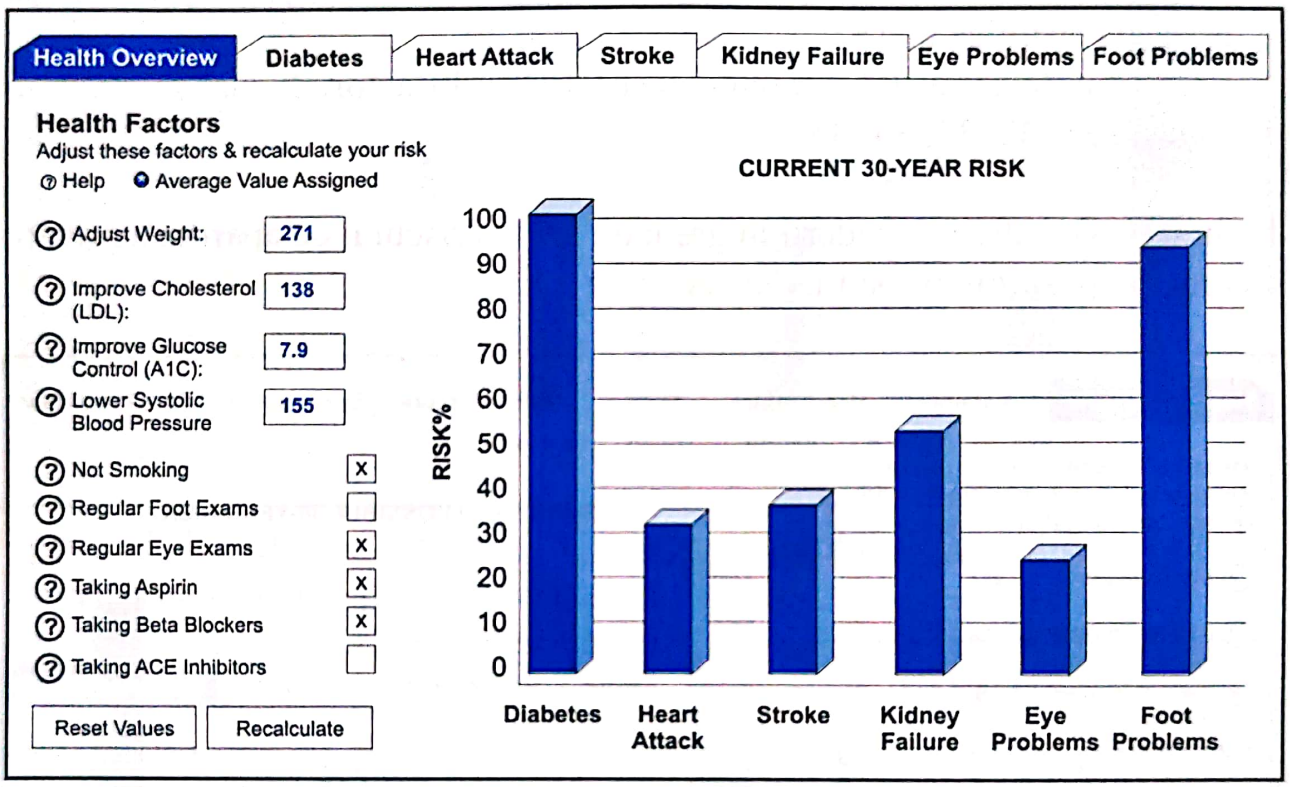
- Riscul cardiovascular şi de apariţie/agravare a complicaţiilor microvasculare pe termen lung, calculat cu ajutorul modelului Archimedes este ilustrat în figura 30. Modelul indică un risc foarte crescut de apariţie a nefropatiei (53%)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

și de agravare a neuropatiei (93% risc de amputație) și a retinopatiei (28% risc de orbire). De asemenea pacienta prezintă risc crescut pentru complicațiile macrovasculare: 31% risc de infarct miocardic și 38% risc de accident vascular cerebral.

Figura 30. Riscul cardiovascular și de apariție/agravare a complicațiilor microvasculare pe termen lung (30 de ani) la vizita 1



- La acea dată pacienta a primit indicații de optimizare a stilului de viață (dietă 1500 kcal/zi din care 190 g hidrați de carbon, 55 g lipide, 75 g proteine, mers pe jos în ritm alert o oră zilnic), s-a crescut doza de metformin la 2000 mg/zi, s-a asociat glimepirid 2 mg/zi, s-a inițiat terapia cu enalapril 10 mg/zi, s-a crescut doza de atorvastatin la 20 mg/zi
- În iulie 2008, a revenit la control, prezentând următorii parametri clinico-biologici:
  - A1c=6.5%,
  - TA=125/75 mmHg,
  - G=103 kg, Î=164 cm, IMC=38.2 kg/m2, CA=101 cm
  - LDL colesterol=98 mg/dl
  - HDL colesterol=45 mg/dl

Scanned with OKEN Scanner

- Colesterol total=164 mg/dl
- TG=105 mg/dl

- La această vizită am recalculat riscul pe termen lung de apariție/agravare a complicațiilor micro- şi macrovasculare în două moduri:
  - prin modificarea doar a câte unui parametru (control monofactorial), respectiv greutatea sau LDL colesterolul sau A1c sau TAS
  - prin modificarea în modelul Archimedes a tuturor parametrilor obținuți în urma controlului multifactorial: greutate, LDL colesterol, A1c şi tensiunea arterială sistolică (TAS)
  - Beneficiile controlului mono-, respectiv multifactorial, sunt ilustrate în figurile 31, 32, 33, 34, 35.

Figura 31. Beneficiile scăderii în greutate asupra riscului de apariție/agravare a complicațiilor micro- şi macrovasculare

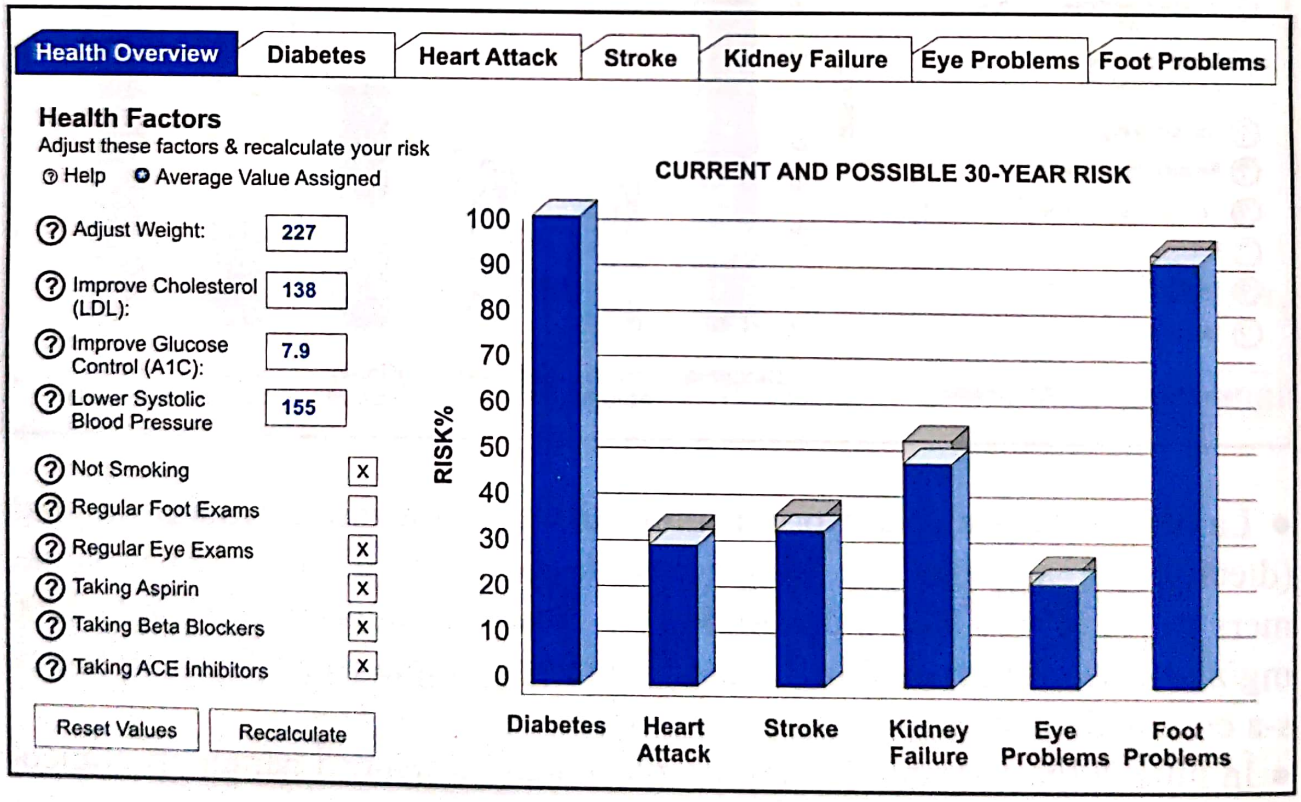


Figura 32. Beneficiile scăderii LDL colesterolului asupra riscului de apariție/ agravare a complicațiilor micro- şi macrovasculare

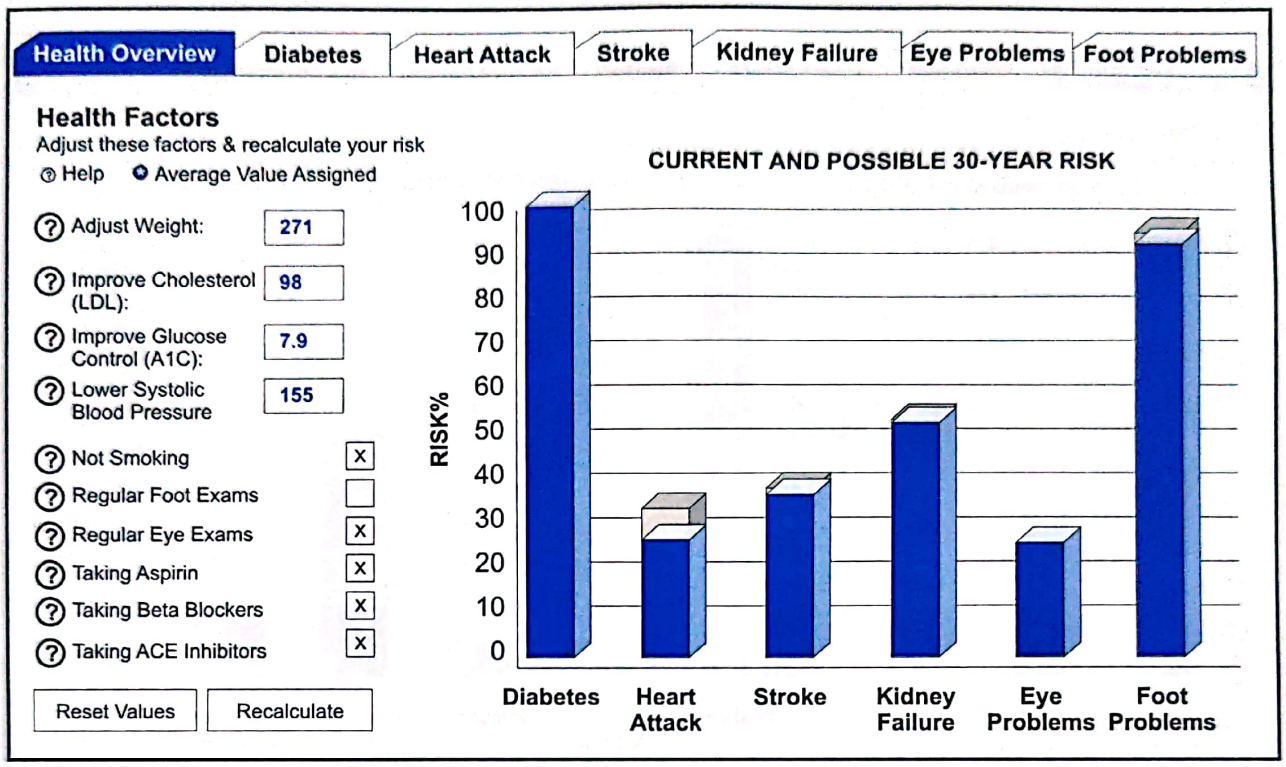
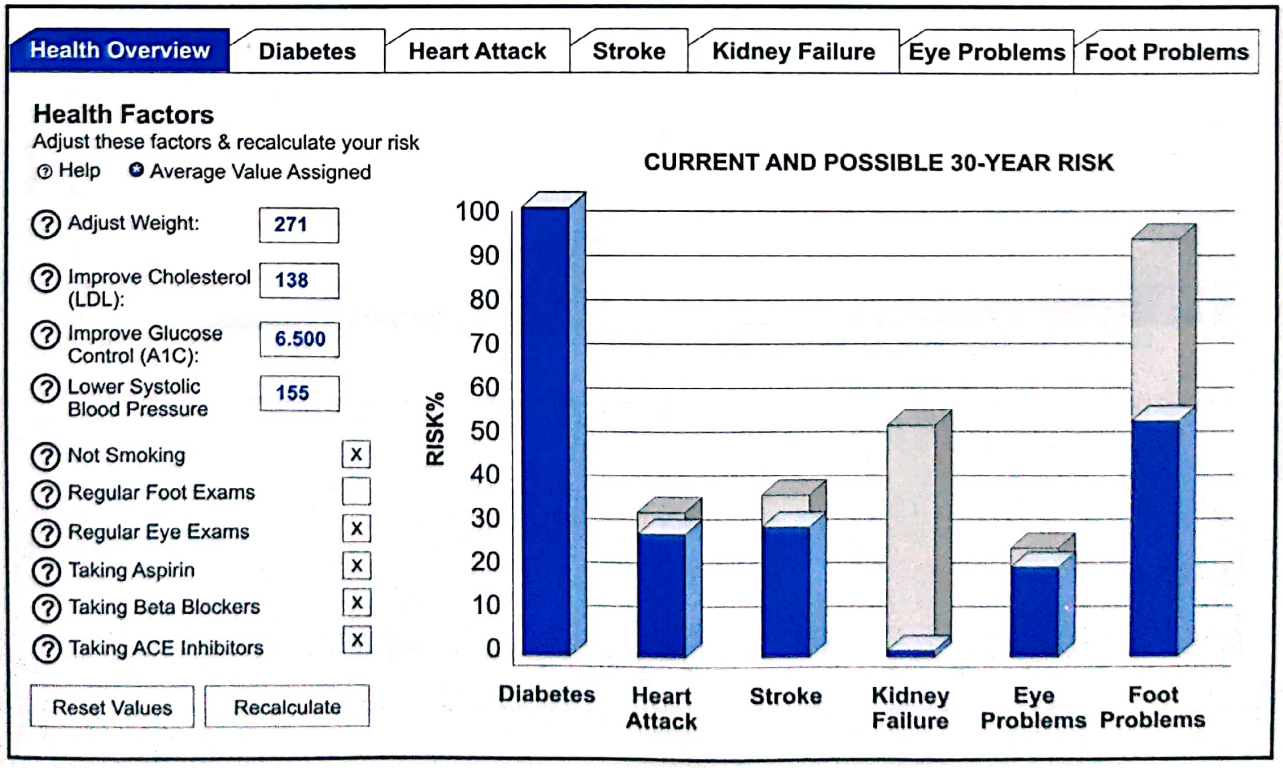
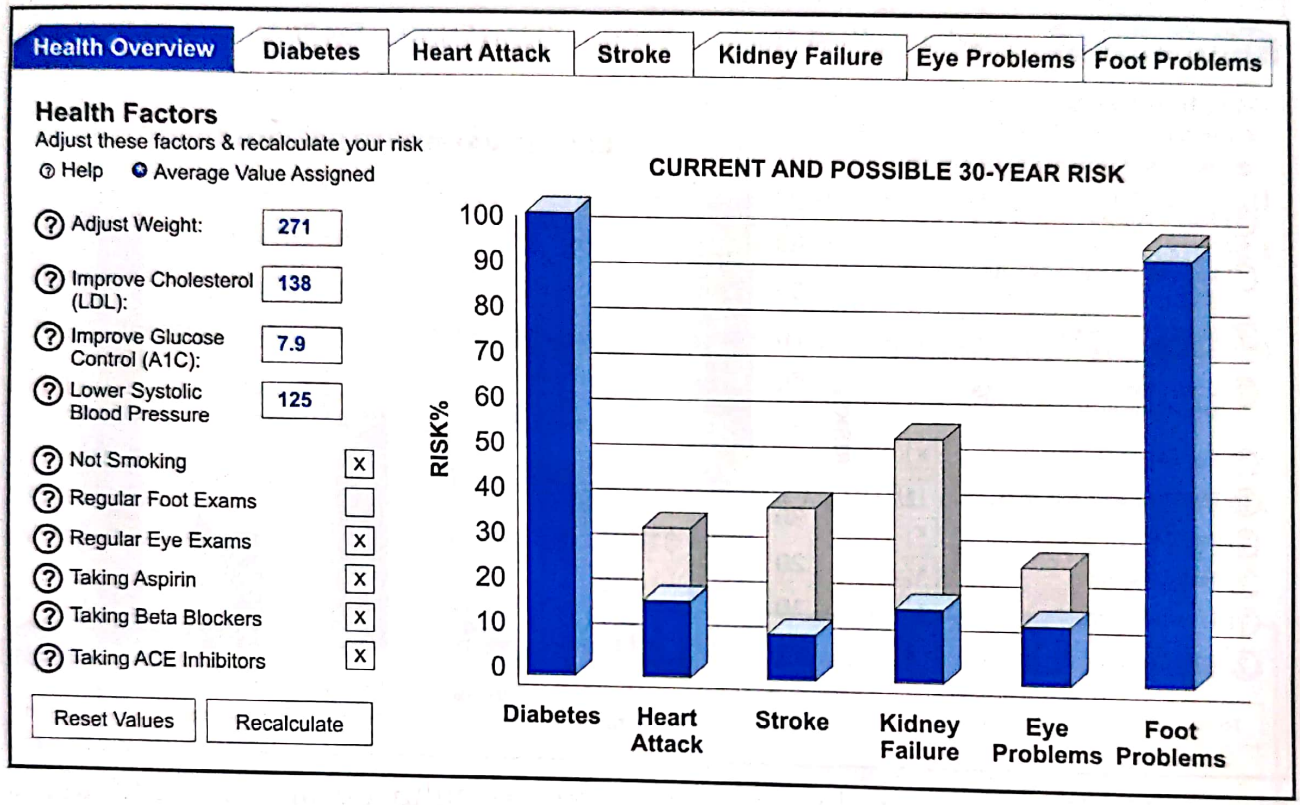


Figura 33. Beneficiile reducerii A1c asupra riscului de apariție/agravare a complicațiilor micro- şi macrovasculare



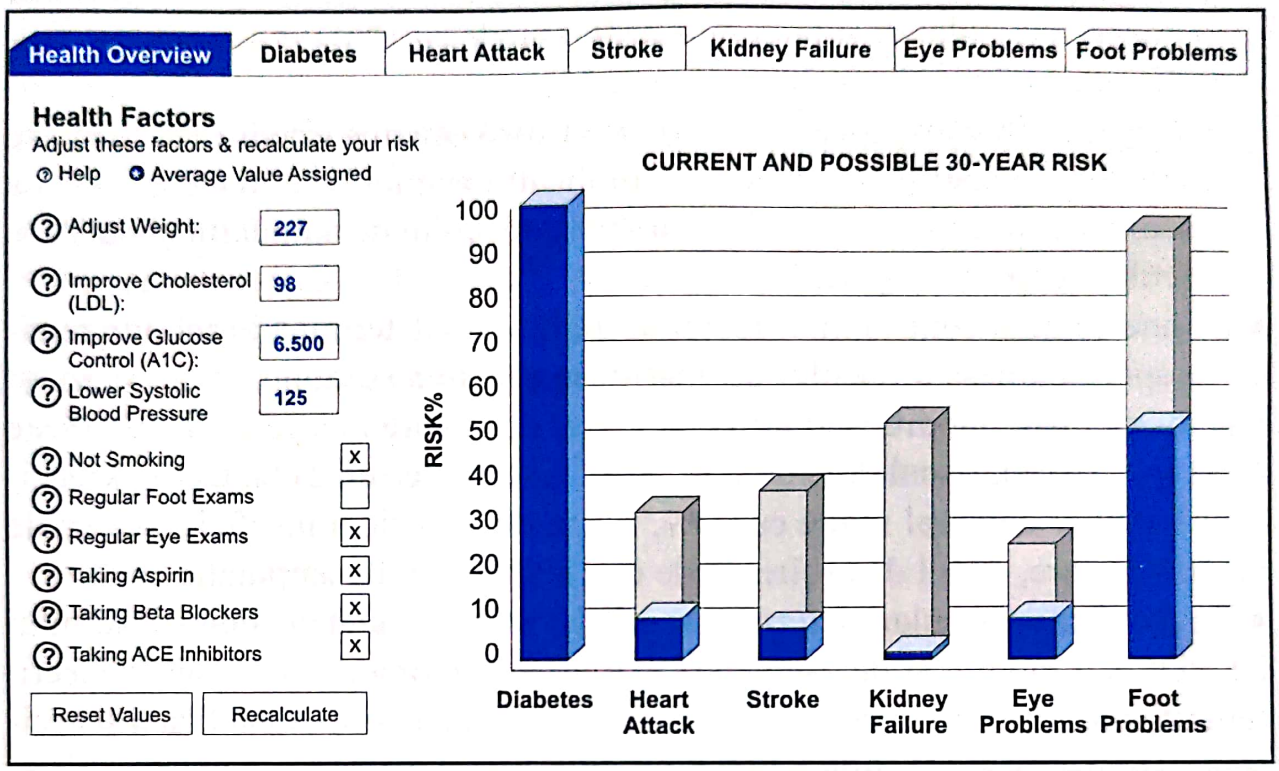
Scanned with OKEN Scanner

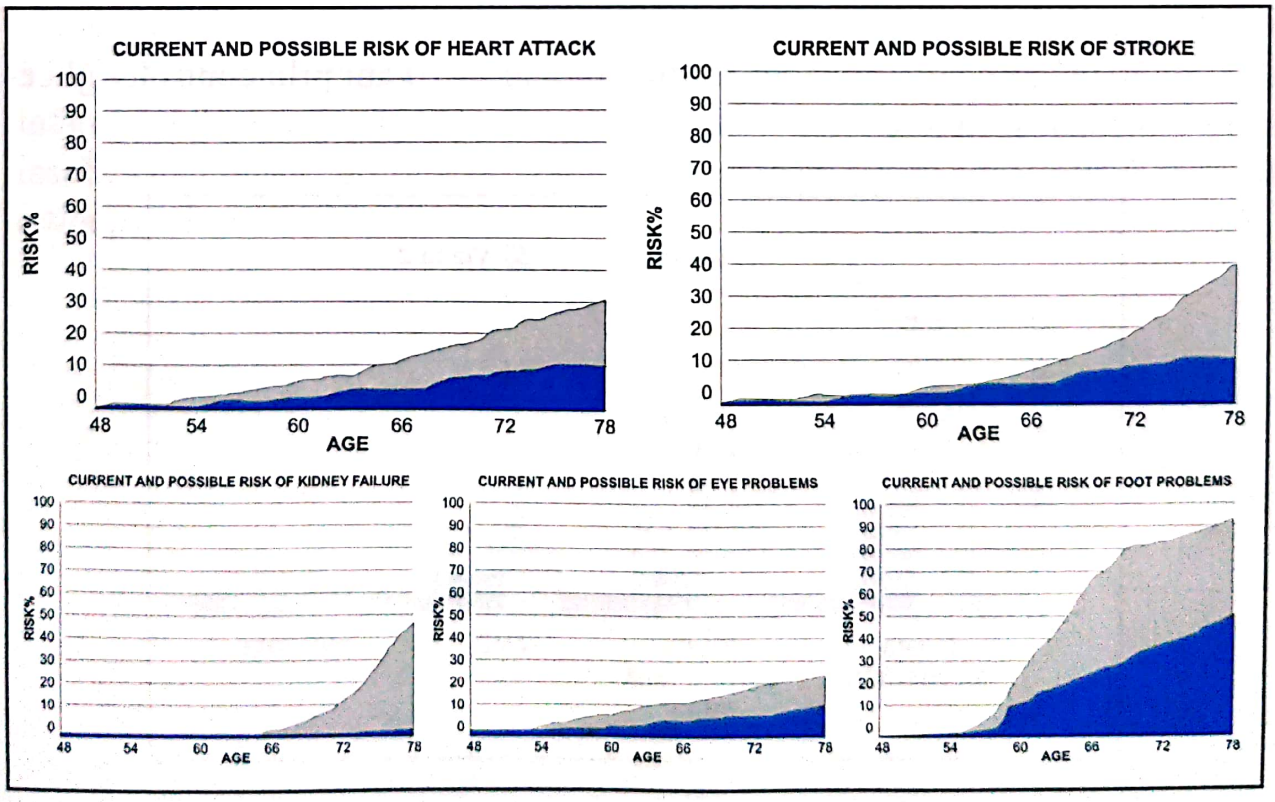
Figura 34. Beneficiile reducerii tensiunii arteriale sistolice asupra riscului de apariție/agravare a complicațiilor micro- şi macrovasculare



Scanned with OKEN Scanner

Figura 35. Beneficiile controlului multifactorial asupra riscului de apariție/ agravare a complicațiilor micro- şi macrovasculare



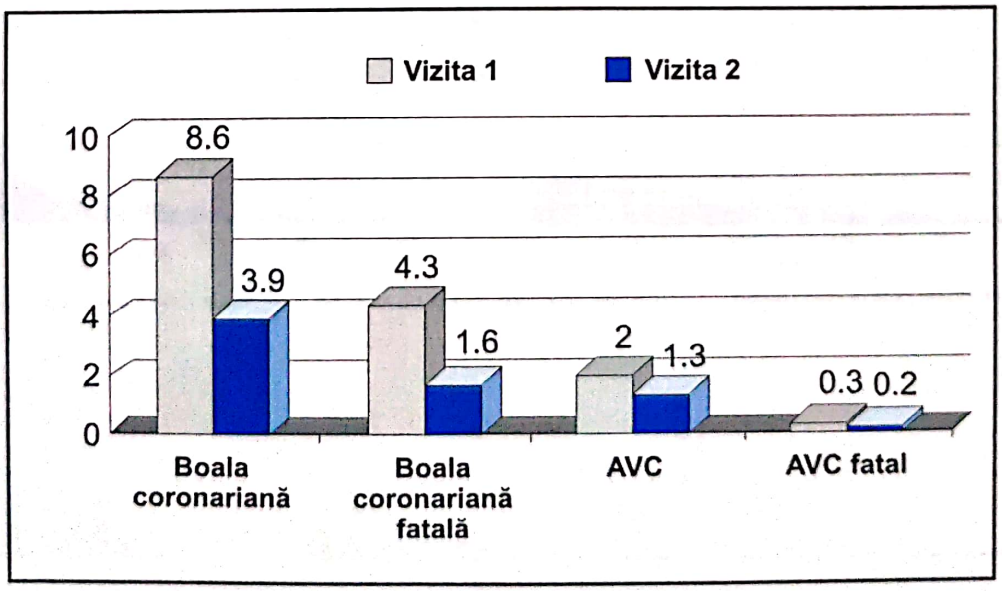


Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

• Analiza rezultatelor obținute prin controlul monofactorial în cazul acestei paciente ne demonstrează că:
  • atingerea obiectivului terapeutic pentru TAS determină cea mai importantă reducere a riscului de infarct miocardic (scade cu 12%) şi de accident vascular cerebral (scade cu 26%) (figura 34)
  • atingerea obiectivului pentru A1c determină cea mai importantă reducere a riscului de apariție/agravare a complicațiilor microvasculare: cu 51% a riscului de nefropatie diabetică, cu 40% a riscului de amputații şi cu 8% a riscului de orbire (figura 33)
• Obținerea unui control multifactorial (figura 35) determină în schimb reducerea spectaculoasă a riscului de apariție/agravare a complicațiilor micro- şi macrovasculare, modificând totodată vârsta de la care începe să se manifeste acest risc. Astfel, riscul de infarct miocardic se reduce cu 21%, riscul de accident vascular cerebral scade cu 30%, riscul de apariție a insuficienței renale practic dispare, riscul de orbire scade cu 18%, iar cel de amputație cu 40%.
• Riscul cardiovascular pe termen scurt (10 ani), calculat cu ajutorul softului UKPDS s-a modificat de asemenea extrem de favorabil, în sensul reducerii semnificative a riscului de boală coronariană, boală coronariană fatală şi accident vascular cerebral (figura 36).

Figura 36. Modificarea riscului cardiovascular la 10 ani prin controlul glicemic, tensional şi lipidic

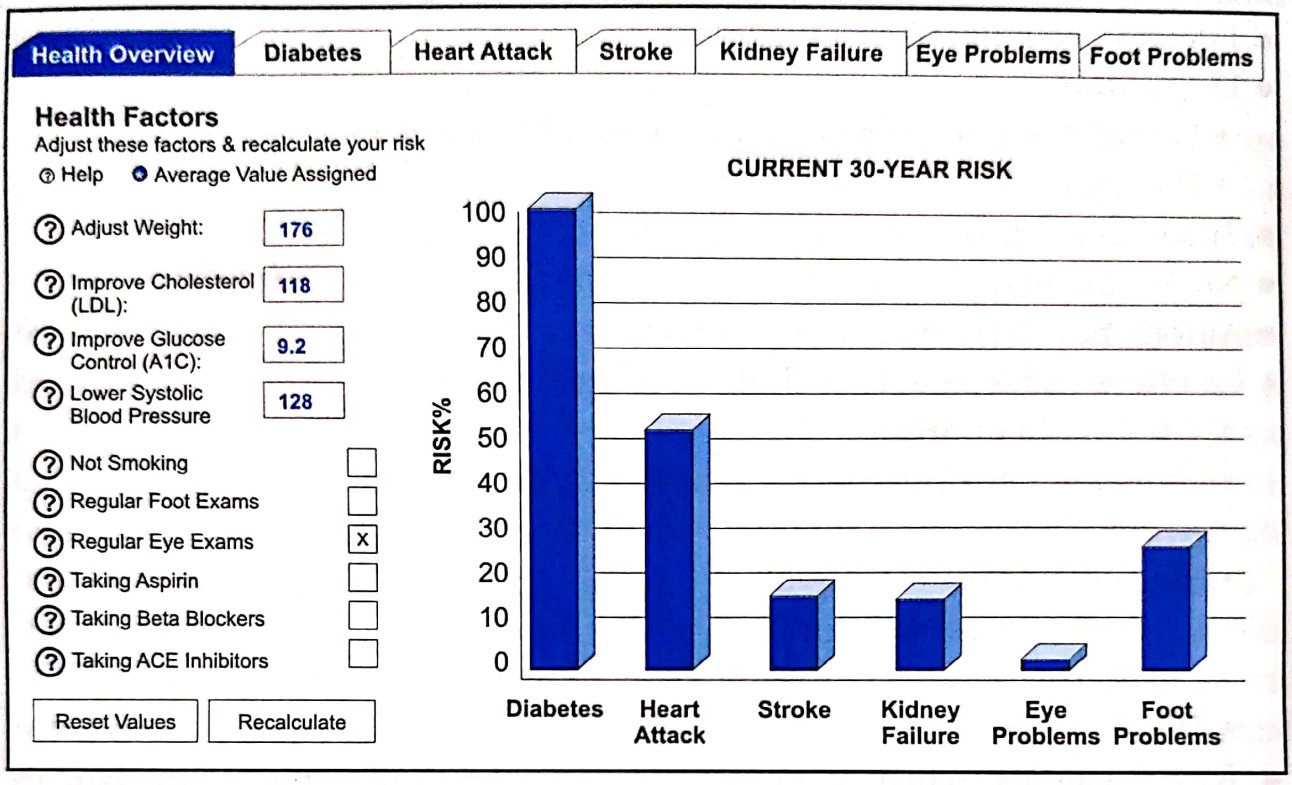


IX.2. Diabet zaharat tip 1

- CD, bărbat, 34 ani
- Fumător, activitate fizică moderată
- Diagnostic:
  - DZ tip 1 de 6 ani, fără complicații microvasculare
  - Dislipidemie mixtă moderată
- Tratament: 2 prize insulină premixată
- Nu își calculează carbohidrații, nu își ajustează dozele de insulină
- Automonitorizare de 3-4 ori /săptămână
- La prima vizită parametri clinico-biologici au fost:
  - TA=128/75 mmHg,
  - G=80 kg, Î=182 cm, IMC=24.1kg/m2, CA= 91 cm
  - A1c=9.2%
  - LDL colesterol=118 mg/dl
  - HDL colesterol=42 mg/dl
  - Colesterol total=195 mg/dl
  - TG=174 mg/dl
- Riscul cardiovascular şi de apariție a complicațiilor microvasculare pe termen lung, calculat cu ajutorul modelului Archimedes este ilustrat în figura 37. La momentul respectiv, pacientul prezenta un risc de 52% de apariție a infarctului miocardic, de 12% de apariție a unui accident vascular cerebral sau a insuficienței renale, de 28% de apariție a neuropatiei şi de 2,6% pentru apariția retinopatiei.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 37. Riscul cardiovascular şi de apariţie a complicaţiilor microvasculare pe termen lung



• Cu ocazia acestui control s-a modificat schema de insulinoterapie, trecându-se la un regim bazal-bolus, s-au reiterat recomandările de abandonare a fumatului, s-a intensificat educaţia terapeutică referitoare la ajustarea dozelor de insulină în funcţie de glicemii şi de ingestia de carbohidraţi

• Peste 3 luni, pacientul s-a prezentat din nou la control, parametrii clinico-biologici fiind modificaţi astfel:

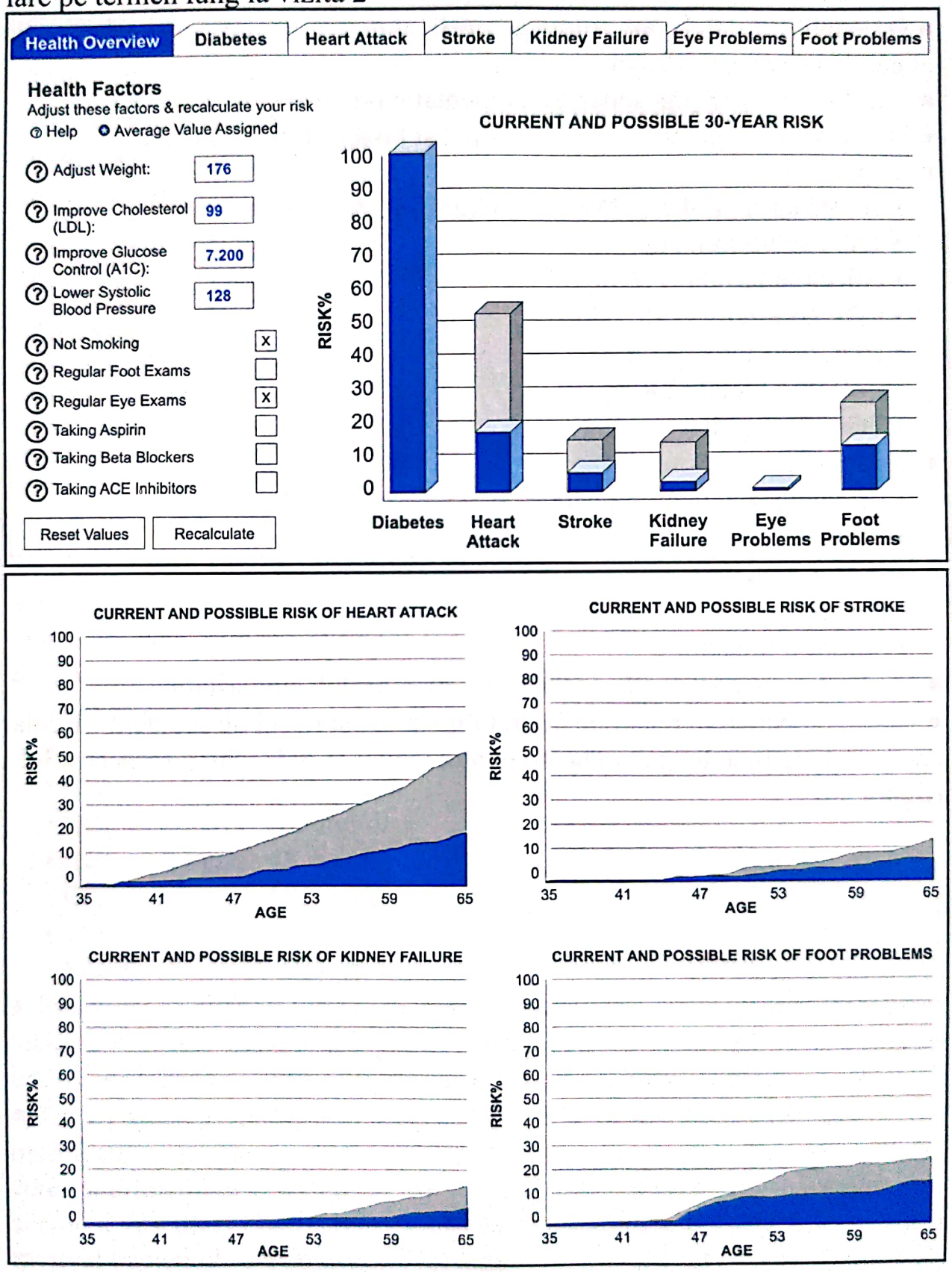
- A1c=7.2%
- LDL colesterol= 99 mg/dl
- A abandonat fumatul

• Riscul cardiovascular şi de apariţie a complicaţiilor microvasculare pe termen lung s-a redus semnificativ: cu 32% pentru infarct miocardic, cu 5% pentru AVC, cu 9% pentru insuficienţă renală şi cu 16% pentru neuropatie. Riscul de retinopatie a rămas nemodificat: 2,6% (figura 38)

• Riscul cardiovascular pe termen scurt (10 ani) calculat prin scorul Framingham şi diagrama SCORE s-a redus de la 1% la < 1%, modificarea fiind datorată abandonării fumatului.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 38. Riscul cardiovascular şi de apariţie a complicaţiilor microvasculare pe termen lung la vizita 2



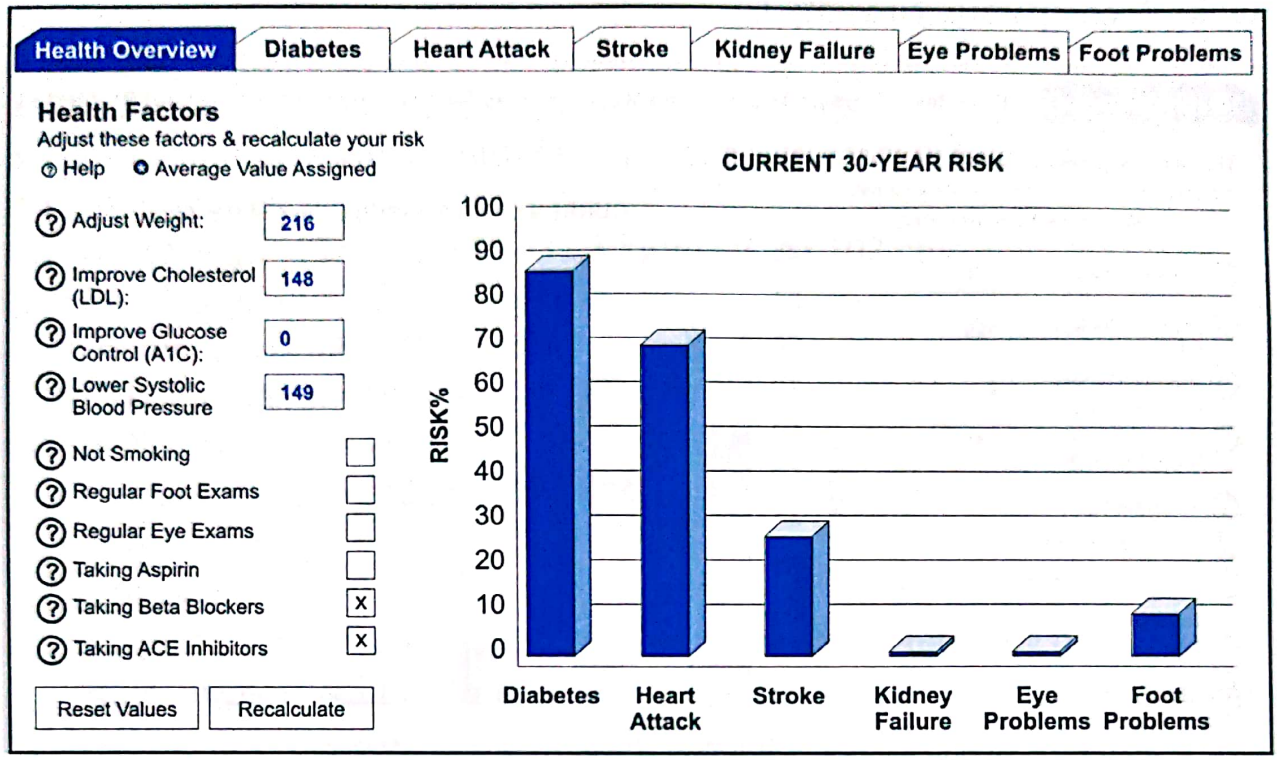
Scanned with OKEN Scanner

IX.3. Glicemie bazală modificată şi sindrom metabolic

- Pacientul EF, 40 de ani, trimis de medicul de familie pentru suspiciune de glicemie bazală modificată
- Fumător de la 18 ani, sedentar, alimentaţie pro-risc
- Istoric familial pozitiv pentru DZ tip 2 şi boală cardiovasculară
- La prezentare:
  - G= 98 kg, Î=174 cm, IMC=32.3 kg/m2, CA=104 cm
  - TA=149/95 mm Hg
  - Glicemia bazală=116 mg/dl
  - LDL colesterol=148 mg/dl
  - HDL colesterol=34 mg/dl
  - Colesterol total=236 mg/dl
  - TG=270 mg/dl
- Diagnostic:
  - Glicemie bazală modificată
  - Obezitate gradul I
  - HTAE gradul II
  - Dislipidemie mixtă moderată
  - Sindrom metabolic
- Medicaţie concomitentă: perindopril, metoprolol, simvastatina
- Riscul diabetogen, riscul de infarct miocardic şi riscul de accident vascular cerebral pe termen lung erau la momentul vizitei 1: 89%, 70%, respectiv 30% (figura 39)

Scanned with OKEN Scanner

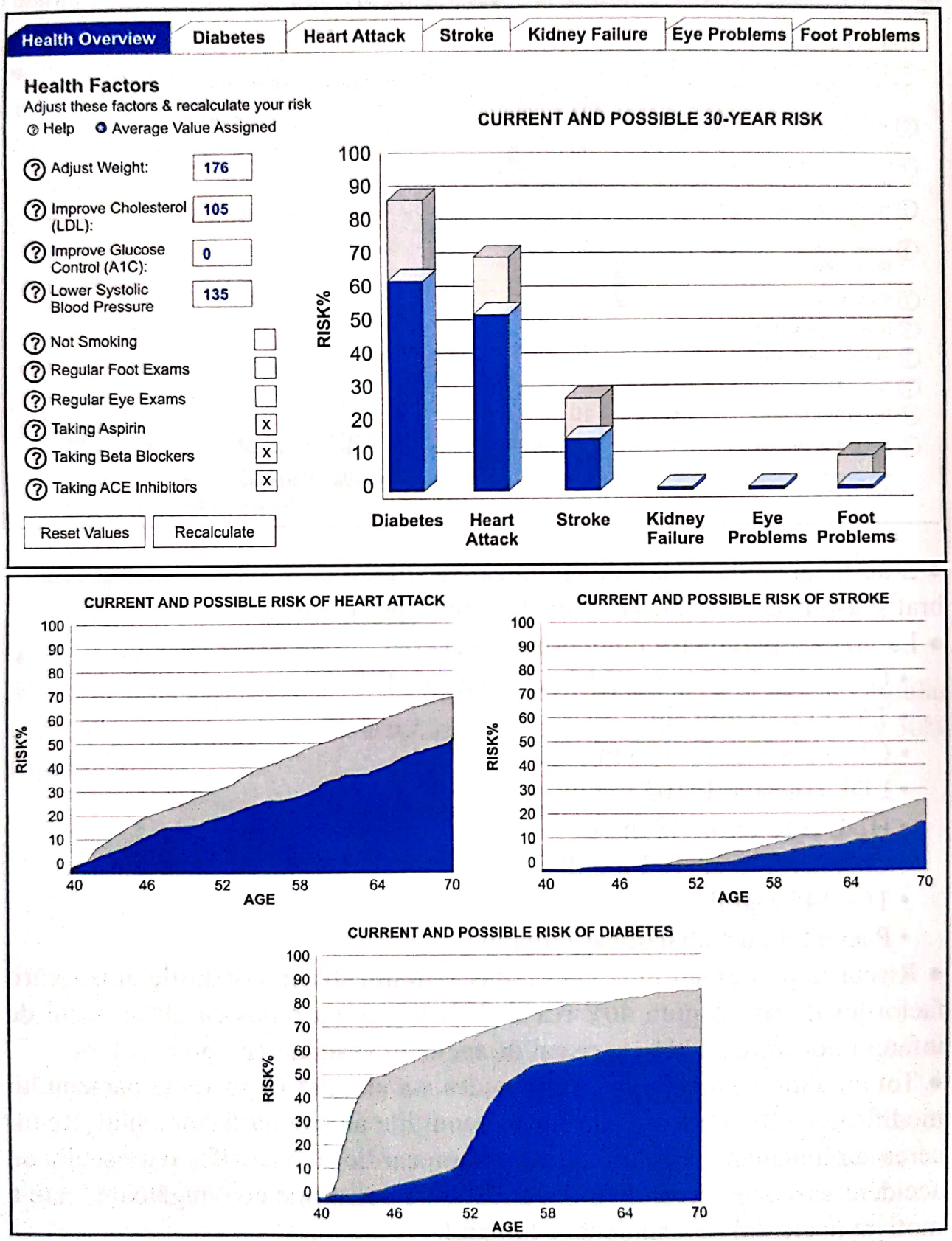
Figura 39. Riscul diabetogen şi cardiovascular pe termen lung la vizita 1



- S-au făcut recomandări de optimizare a stilului de viaţă, s-a asociat fenofibrat şi aspirină, urmând să revină la control peste 3 luni
- La vizita 2 parametrii clinico-biologici erau:
  - G= 80 kg, Î=174 cm, IMC=26,4 kg/m2, CA=97 cm
  - TA=135/80 mm Hg
  - Glicemia bazală=105 mg/dl
  - LDL colesterol=105 mg/dl
  - HDL colesterol=48 mg/dl
  - Colesterol total=182 mg/dl
  - TG=145 mg/dl
  - Pacientul nu a abandonat fumatul
- Riscurile pe termen lung s-au redus semnificativ în condiţiile ameliorării factorilor de risc (figura 40): riscul diabetogen s-a redus cu 29%, riscul de infarct miocardic cu 20% şi riscul de accident vascular cerebral cu 12%.
- Tot cu ajutorul modelului Archimedes s-a simulat în prezenţa pacientului modificarea ulterioară a riscurilor în condiţiile abandonării fumatului. Reducerea suplimentară a riscului de infarct miocardic cu încă 10% şi a riscului de accident vascular cerebral cu 6% a fost o demonstraţie convingătoare, care a motivat pacientul să abandoneze fumatul.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 40. Reducerea riscului diabetogen şi cardiovascular pe termen lung, la vizita 2, comparativ cu vizita 1



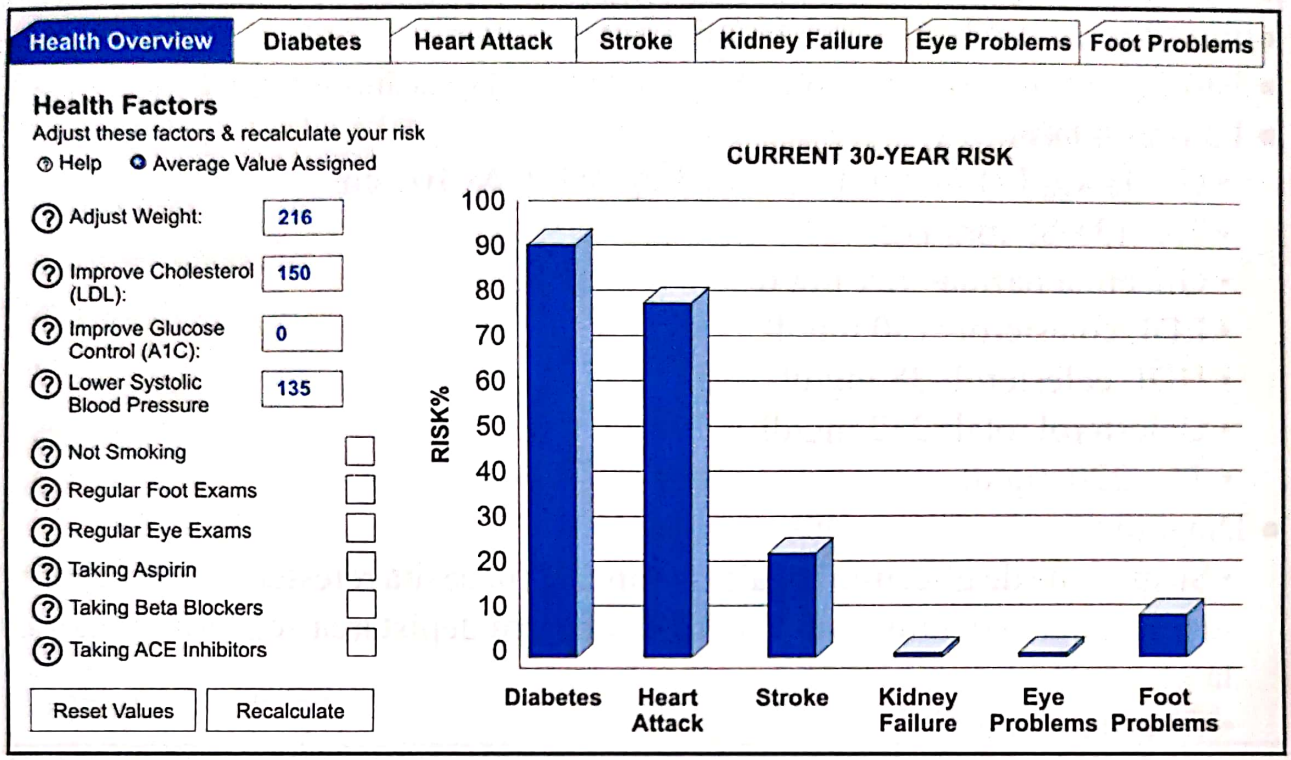
Scanned with OKEN Scanner

IX.4. Importanța optimizării stilului de viață

- Pacientul GH, 35 de ani
- Fumător de la 20 ani, sedentar, alimentație pro-risc
- Istoric familial pozitiv pentru DZ tip 2 şi boală cardiovasculară
- La prezentare:
  - G= 98 kg, Î=174 cm, IMC=32.3 kg/m2, CA=102 cm
  - TA=135/85 mm Hg
  - Glicemia bazală=121 mg/dl
  - LDL colesterol=150 mg/dl
  - HDL colesterol=38 mg/dl
  - Colesterol total=232 mg/dl
  - TG=220 mg/dl
- Diagnostic:
  - Suspiciune de glicemie bazală modificată (necesită retestare pentru confirmarea diagnosticului, eventual TTGO pentru depistarea scăderii toleranței la glucoză)
  - Obezitate gradul I
  - Dislipidemie mixtă moderată
  - Sindrom metabolic
- Nu urmează nici un fel de tratament medicamentos
- Riscul diabetogen, riscul de infarct miocardic şi riscul de accident vascular cerebral pe termen lung erau la momentul vizitei 1: 91%, 80%, respectiv 22% (figura 41)

Scanned with OKEN Scanner

Figura 41. Riscul diabetogen, riscul de infarct miocardic şi riscul de accident vascular cerebral pe termen lung

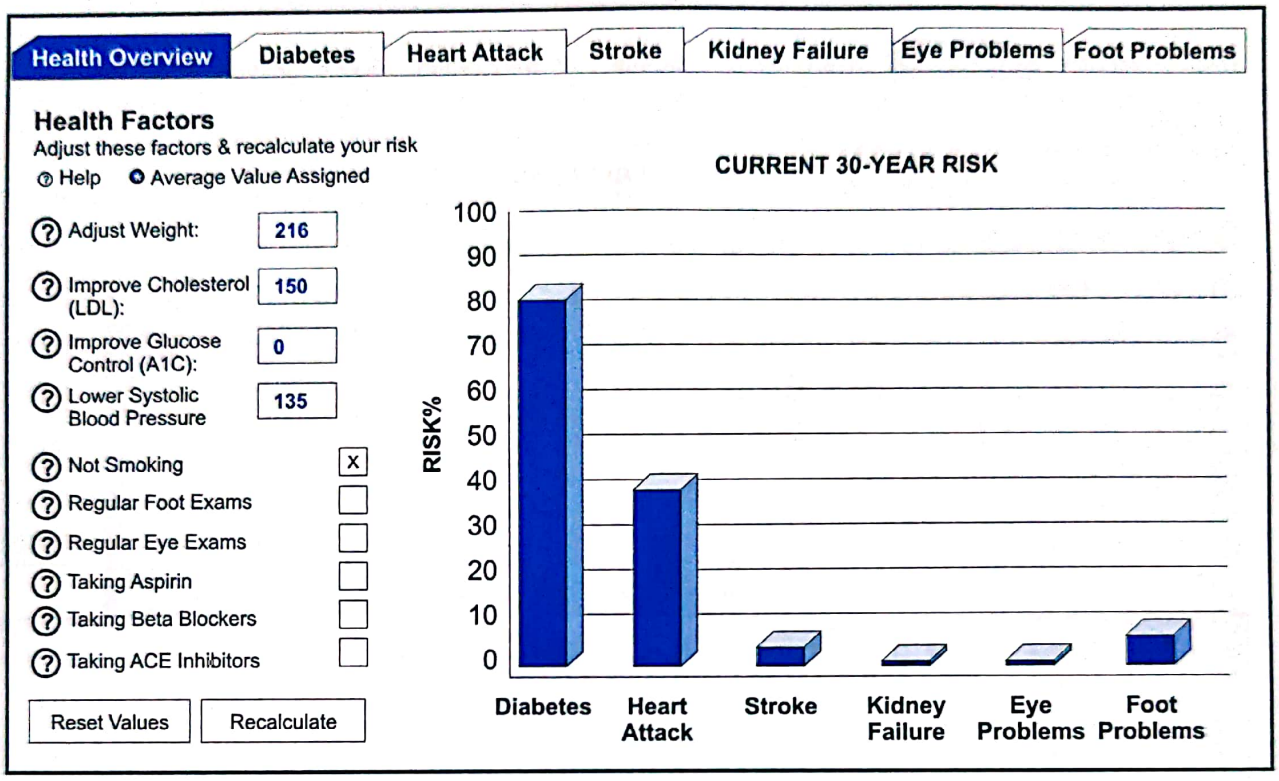


• Pacientului i s-au explicat potențialele beneficii ale optimizării stilului de viață: dieta anti-risc, renunțarea la fumat şi practicarea unui exercițiu fizic zilnic, însă a fost recalcitrant la sugestiile noastre.

• În prezența pacientului am modificat în modelul Archimedes doar elementele stilului de viață, a căror ameliorare a determinat reducerea riscului diabetogen cu 11%, a riscului de infarct miocardic cu 40% şi a riscului de AVC cu 16% (figura 42).

Scanned with OKEN Scanner

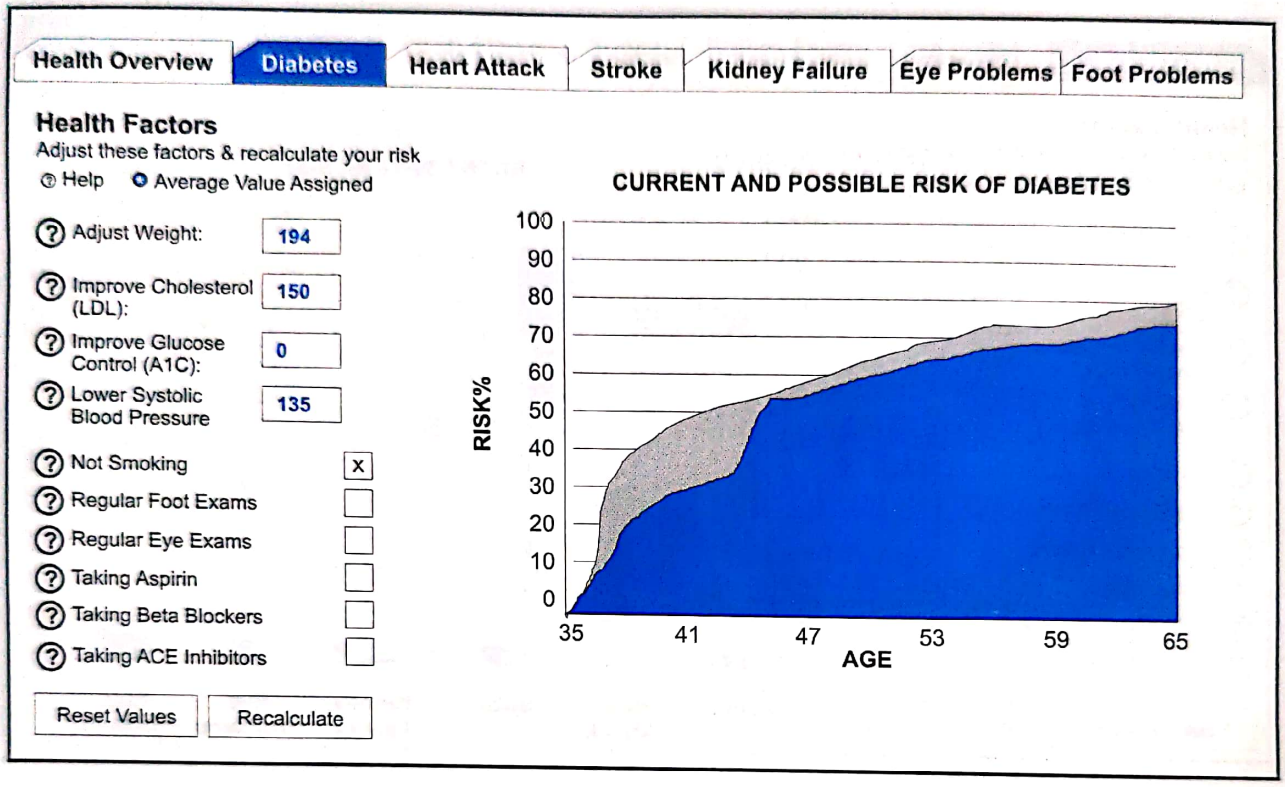
Figura 42. Reducerea riscului diabetogen, a riscului de infarct miocardic şi a riscului de AVC



• În plus, i s-a demonstrat pacientului că prin reducerea greutății cu 10 kg (care ar determina modificarea diagnosticului de obezitate în cel de supraponderе - IMC nou = 28,4 kg/m2) se poate obține scăderea suplimentară a riscului diabetogen cu încă 10% pentru următorii 30 de ani, cea mai importantă ameliorare înregistrându-se în primii 10 ani (figura 43). Demonstrația a pus în evidență rolul educativ al evaluării riscului, în urma acesteia pacientul devenind aderent la toate modificările stilului de viață pe care le-am recomandat.

Scanned with OKEN Scanner

Figura 43. Reducerea suplimentară a riscului diabetogen în urma scăderii în greutate prin modificarea stilului de viață



Scanned with OKEN Scanner

Capitolul X
COMENTARII FINALE ŞI RECOMANDĂRI PENTRU PRACTICIANUL FOARTE OCUPAT

Date recente din Framingham Heart Study au demonstrat că procentul de boli cardiovasculare pentru care diabetul zaharat este un factor de risc independent a crescut în ultimii 50 de ani de la 5.4% la 8.7%. De asemenea, s-a constatat o creştere importantă a prevalenţei diabetului şi a obezităţii la persoanele cu boli cardiovasculare. Comparativ cu ceilalţi factori de risc (hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat şi obezitate), doar diabetul s-a asociat cu creşterea riscului populaţional de boală cardiovasculară pe parcursul celor două perioade de timp analizate (1952-1974 şi 1975-1998) [215]. De asemenea, incidenţa diabetului s-a dublat în ultimele trei decenii şi este în continuă creştere.

Studiul STENO-2 [48], a demonstrat că managementul clinic care vizează mai mulţi factori de risc, având ca scop atingerea cât mai rapidă a obiectivelor şi menţinerea lor pe termen îndelungat, are ca rezultat reducerea semnificativă cu 20% a riscului de apariţie a evenimentelor cardiovasculare. Toate aceste date reprezintă argumente de necontestat pentru justificarea eforturilor de prevenire a diabetului zaharat şi de management agresiv al tuturor factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu diabet.

Prevenţia primară a diabetului la persoanele cu boală cardiovasculară şi prediabet este acum posibilă şi reprezintă probabil cea mai eficientă strategie de prevenire a evenimentelor cardiovasculare fatale.

Stabilirea concretă a obiectivelor terapeutice şi completarea tuturor metodelor managementului clinic pentru fiecare din factorii de risc pot creşte şansele de succes ale unui control multifactorial şi intensiv în scopul reducerii riscului cardiovascular şi cardiometabolic la persoanele cu diabet zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

Prin modelul Archimedes s-a evaluat rentabilitatea pe termen lung a acțiunilor profilactice la persoanele cu sau fără diabet zaharat. Concluziile sunt [47]:

- Cele mai eficiente activități de prevenție a bolilor cardiovasculare sunt:
  - abandonarea fumatului
  - tratamentul cu aspirină
  - controlul prediabetului
  - controlul greutății corporale
  - reducerea tensiunii arteriale la persoanele cu diabet
  - reducerea LDL colesterolului la persoanele cu boală coronariană
- Costurile activităților de prevenție, cu excepția abandonării fumatului, sunt crescute, dar se convertesc în ameliorarea calității vieții și în prelungirea speranței de viață. Cu alte cuvinte, chiar dacă nu sunt *cost-saving*, aceste metode de prevenție sunt *life-saving*.

ABORDAREA PRACTICĂ A RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PERSOANELE CU DIABET ZAHARAT: PRINCIPALELE ACȚIUNI

MOTIVAȚIE:

- Diabetul zaharat se caracterizează printr-o prevalență foarte mare a bolii cardiovasculare aterosclerotice (macroangiopatiei) și a manifestărilor clinice ale microangiopatiei
- Cauza: diabetul zaharat este cel mai mare rezervor de factori de risc din patologie. Ei acționează atât în producerea macroangiopatiei, cât și a microangiopatiei. Hiperglicemia este factorul de risc specific diabetului
- Riscul cardiovascular este prezent încă din faza de prediabet și se agravează după apariția DZ tip 2; în DZ tip 1 apare la câțiva ani după debutul clinic, având apoi aceeași severitate/semnificație
- Persoanele cu risc cardiovascular foarte crescut sunt cele cu:
  - Diabet zaharat și boală cardiovasculară aterosclerotică
  - Diabet zaharat și sindrom metabolic
  - Diabet zaharat cu valori crescute ale riscului prin cuantificare cu ajutorul diagramelor specifice (a se vedea în continuare)
- Abordarea în practică a riscului cardiovascular este una din cele mai importante acțiuni care vizează persoanele cu diabet zaharat tip 1, tip 2 sau prediabet

Scanned with OKEN Scanner

ABORDAREA PRACTICĂ:

1. IDENTIFICAREA ŞI DIAGNOSTICUL FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR:

- **Stilul de viaţă pro-risc.** Se depistează prin anamneză şi auto-evaluare referitoare la (paginile 46-48):
  - Statusul de fumător
  - Alimentaţia pro-risc
  - Sedentarism
  - Consumul exagerat de alcool
  - Tulburările de somn
- **Prediabet/diabet zaharat.** Se depistează prin determinarea (paginile 48-50):
  - Glicemiei bazale din sânge venos (preferabil) sau din sânge capilar
  - TTGO poate fi utilizat la persoanele cu glicemie bazală modificată, în special dacă sunt prezenţi şi alţi factori de risc cardiovascular
  - Diagnosticul de diabet se stabileşte dacă se evidenţiază:
    - cel puţin două valori ale glicemiei bazale ≥ 126 mg/dl, sau
    - o glicemie ≥ 200 mg/dl la 2 ore după 75 g glucoză sau în orice moment al zilei dacă se însoţeşte de simptomatologie specifică
  - Glicemia bazală modificată: glicemia bazală între 100 mg/dl şi 125 mg/dl
  - Scăderea toleranţei la glucoză: glicemia la 2 ore post TTGO între 140 mg/dl şi 199 mg/dl
- **Dislipidemia.** Se depistează prin determinarea (pagina 52):
  - Profilului lipidic complet: colesterol total, HDL colesterol, trigliceride, LDL colesterol (atunci când e posibil, dacă nu se va calcula cu ajutorul formulei Friedewald)
  - Raportului colesterol total/HDL colesterol, TG/HDL colesterol
  - Colesterolului non-HDL, în special când TG sunt ≥200 mg/dl
  - Diagnosticul de dislipidemie se stabileşte când la două determinări consecutive, este prezentă cel puţin una din următoarele modificări:
    - Colesterol total ≥ 200 mg/dl
    - LDL colesterol ≥ 100 mg/dl
    - TG ≥ 150 mg/dl
    - HDL colesterol ≤ 40 mg/dl

Scanned with OKEN Scanner

- **Obezitate/suprapondere.** Se depistează prin (pagina 53):
  - Calcularea indicelui de masă corporală:
    - IMC≥25 kg/m² şi<29.9 kg/m² = suprapondere
    - IMC≥30 kg/m² = obezitate
  - Măsurarea circumferinţei abdominale:
    - CA ≥ 94 cm la bărbaţi şi ≥ 80 cm la femei = obezitate abdominală
    - Valori ale CA ≥ 102 cm la bărbaţi şi ≥ 88 cm la femei sunt indicatori de risc foarte crescut
  - Ambele metode sunt importante în evaluarea riscului cardiovascular
- **Hipertensiunea arterială.** Se depistează prin (paginile 50-51):
  - Măsurarea tensiunii arteriale cu ocazia fiecărui control
  - Depistarea a cel puţin 2 valori tensionale ≥ 130/80 mmHg, în zile diferite, reprezintă diagnostic de HTA
- **Sindromul metabolic.** Se depistează prin (paginile 57-58):
  - Identificarea taliei hipertensive (TA ≥ 130/85 mm Hg sau tratament antihipertensiv şi CA ≥ 94 cm la bărbaţi şi ≥ 80 cm la femei). Prezenţa taliei hipertensive la un pacient cu diabet este sinonimă cu diagnosticul de sindrom metabolic
  - Depistarea taliei hipertensive este urmată de determinarea glicemiei bazale, a HDL colesterolului şi a trigliceridelor serice pentru evaluarea tuturor criteriilor de diagnostic ale sindromului

2. EVALUAREA ŞI STRATIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR GLOBAL

- La persoanele cu DZ şi boală cardiovasculară aterosclerotică cuantificarea riscului cardiovascular nu are relevanţă, deoarece riscul este foarte crescut
- La persoanele cu DZ fără boală cardiovasculară manifestă, evaluarea riscului cardiovascular se poate face prin softul UKPDS, diagramele de risc SCORE sau Framingham, modelul Archimedes, diagrama de risc bazată pe parametri clinici sau prin numărarea factorilor de risc cardiovascular (paginile 67-70).
- În funcţie de metoda utilizată, riscul cardiovascular este considerat crescut dacă depăşeşte:
  - 10% prin diagrama SCORE
  - 20% prin scorul Framingham şi prin diagrama bazată pe parametri clinici
  - 15% prin softul UKPDS

Scanned with OKEN Scanner

3. STABILIREA OBIECTIVELOR MANAGEMENTULUI CLINIC:

• Obiectivele controlului multifactorial sunt cele stabilte de ghiduri, dar vor fi întotdeauna individualizate în funcție de prezența și severitatea complicațiilor micro- și macrovasculare, a comorbidităților și a speranței de viață.

Controlul glicemic A1c Glicemia preprandială din sânge capilar Glicemia postprandială din sânge capilar	 <7.0% (rezonabil), <6.5% (optim) 70-100 mg/dl < 140 mg/dl
Controlul tensional TA	 <130-80 mmHg
Controlul lipidic LDL colesterol Trigliceride HDL colesterol	 < 100 (<70) mg/dl < 150 mg/dl ≥40 mg/dl la bărbați, ≥50 mg/dl la femei
Controlul ponderal La normoponderali La supraponderali și obezi	 Menținerea greutății Reducerea greutății cu minim 10% și apoi menținerea ei
Statusul protrombotic	Terapie antiplachetară
Optimizarea stilului de viață	Abandonarea fumatului, dieta anti-risc, exercițiu fizic

MANAGEMENTUL CLINIC

TERAPIA PRIN OPTIMIZAREA STILULUI DE VIAȚĂ ȘI FARMACOTERAPIE

• ***Optimizarea stilului de viață, adică transformarea stilului de viață pro-risc în stil de viață anti-risc.*** Acesta cuprinde (paginile 79-85):

- Dieta anti-risc:
  - Antiaterogenă
  - Anti-obezogenă
  - Antihiperglicemiantă
  - Antihipertensinogenă
  - Antiuricemiantă
  - Antitrombogenă
- Abandonarea fumatului/menținerea stării de nefumător
- Efectuarea unui exercițiu fizic zilnic moderat
- La cei care consumă alcool: moderație

Scanned with OKEN Scanner

- ***Farmacoterapia controlului glicemic*** (paginile 90-101):
  - Se poate utiliza o gamă variată de agenți antihiperglicemianți (insulinici sau non-insulinici). Selectarea lor se va face conform recomandărilor din Ghidul ADA/EASD 2008 şi din Farmacoterapia Diabetului Zaharat, Ed. Echinox 2008
- ***Farmacoterapia dislipidemiei*** (paginile 106-118):
  - Statinoterapie pentru atingerea obiectivelor LDL
  - Fibrați, acid nicotinic, omega-3 pentru atingerea obiectivelor TG şi HDL
  - Farmacoterapia antihiperlipidemiantă combinată, în cazul dislipidemiilor mixte sau a neatingerii obiectivului pentru LDL colesterol prin statinoterapie
- ***Farmacoterapia hipertensiunii arteriale*** (paginile 101-105):
  - Inițierea se va face cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorului II al angiotensinei
  - Pentru asociere vor fi luate în considerare doze mici de diuretice sau blocante ale canalelor de calciu
  - Pacienții cu diabet necesită de obicei o combinație de mai multe hipotensoare pentru controlul satisfăcător al presiunii arteriale
- ***Farmacoterapia supraponderii/obezității*** (paginile 118-121):
  - În cazul persoanelor cu risc foarte crescut la optimizarea stilului de viață se asociază farmacoterapia cu:
    - Sibutramina sau Orlistat sau Rimonabant
- ***Farmacoterapia controlului plachetar*** (paginile 125-126):
  - Aspirină (75-162 mg/zi) sau Clopidogrel

MONITORIZAREA CURENTĂ A TUTUROR FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

- se va face pentru toate componentele riscului cardiometabolic, în funcție de răspunsul la tratament (paginile 138-139)

EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR GLOBAL:

- este necesară la intervale de 3-6 luni prin utilizarea metodelor descrise în capitolul IV.2 (paginile 67-70)

COLABORĂRILE INTERDISCIPLINARE CELE MAI IMPORTANTE SUNT CU:

• Specialistul cardiolog/chirurg cardiovascular • Specialistul neurolog	• Specialistul nefrolog • Specialistul oftalmolog • Medicul de familie

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XI
EVIDENȚELE CONTROLULUI MONO- ŞI MULTIFACTORIAL AL FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

XI.1. Rezultatele principalelor studii din controlul glicemic..... 170
XI.2. Rezultatele principalelor studii din controlul lipidic..... 171
XI.3. Rezultatele principalelor studii din controlul tensional..... 172
XI.4. Rezultatele studiului Steno-2: controlul multifactorial..... 172

Scanned with OKEN Scanner

XI.1. REZULTATELE PRINCIPALELOR STUDII DIN CONTROLUL GLICEMIC

Studiul	Concluzii
DCCT	Regimul intensiv de insulinoterapie întârzie apariția și progresia retinopatiei, nefropatiei și neuropatiei diabetice la pacienții cu diabet zaharat tip 1 [216].
EDIC	Beneficiile unui control glicemic intensiv în diabetul zaharat tip 1 se extind pe termen lung asupra riscului de complicații micro și macrovasculare. Controlul intensiv trebuie început cât mai devreme după diagnostic, având ca obiectiv atingerea și menținerea unui nivel optim al A1c [156, 217].
UKPDS 33	Controlul glicemic intensiv obținut cu sulfonilureice sau insulină a redus riscul de complicații microvasculare, dar nu și pe cel de complicații macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 [218].
DIGAMI	Tratamentul intensiv cu insulină la această categorie de pacienți reduce semnificativ mortalitatea generală la 1 an, precum și mortalitatea pe termen lung [136].
ADOPT	Tratamentul inițial al DZ de tip 2 cu rosiglitazona întârzie progresia hiperglicemiei comparativ cu metforminul sau cu glibenclamidul [219].
PROactive	Adăugarea pioglitazonei în medicația a 100 de pacienți cu DZ tip 2 și antecedente de infarct miocardic previne 22 de episoade de infarct miocardic recurent și 23 de evenimente de sindrom coronarian acut în decurs de 3 ani [220].
ADVANCE	10% reducerea riscului relativ de apariție a evenimentelor macro- și microvasculare, în special datorită unei reduceri de 21% a riscului de apariție a nefropatiei [221].

Scanned with OKEN Scanner

XI.2. REZULTATELE PRINCIPALELOR STUDII DIN CONTROLUL LIPIDIC [163, 222-225]

Studiul	Medicatie	Obiectiv CVD	Reducerea riscului relativ la persoanele cu diabet (%)
Preventie primara			
AFCAPS/TexCAPS	Pravastatina	Evenimente coronariene majore	36
CARDS	Atorvastatina	Sindroame coronariene acute, AVC	48 68
Preventie primara +secundara			
ALLHAT	Pravastatina	Evenimente CV majore	11
ASCOT-LLA	Atorvastatina	Evenimente CV majore	16
HPS	Simvastatina	Evenimente CV majore	27
FIELD	Fenofibrat	Evenimente CV totale	11
Prevenție secundara			
4S	Simvastatina	Evenimente CV majore	55
LIPID	Pravastatina	Progresia leziunilor ATS	19
GISSI-Prevenzione	Omacor	Evenimente CV majore	31
VA-HIT	Gemfibrozil	Mortalitatea coronariana	24
TNT	Atorvastatina	Evenimente CV majore	25
DAIS	Fenofibrat	Progresia angiografică a plăcilor de aterom	42

Scanned with OKEN Scanner

XI.3. REZULTATELE PRINCIPALELOR STUDII DIN CONTROLUL TENSIONAL

Studiul	Concluzii
ABCD	Pacienții tratați cu nisoldipină au avut o incidență semnificativ mai mare a IM fatal şi nonfatal față de grupul cu enalapril [226].
ADVANCE	Prin tratamentul timp de 5 ani cu perindopril/indapamid se poate preveni un deces la fiecare 79 de pacienți tratați [159].
HOPE	Ramipril a avut efecte favorabile asupra evenimentelor cardiovasculare şi nefropatiei clinice la pacienții cu diabet [227].
UKPDS 38,39	Controlul tensional strict la pacienții cu hipertensiune şi diabet zaharat tip 2 produce o scădere semnificativă a riscului de decese legate de diabet, a complicațiilor legate de diabet, progresiei retinopatiei şi deteriorării acuității vizuale [228, 229].

XI.4. REZULTATELE STUDIULUI STENO-2: CONTROLUL MULTIFACTORIAL [48, 230]

Obiective	Rezultate
Evaluarea efectelor asupra complicațiilor cronice micro- şi macrovasculare a unei intervenții intensive multifactoriale vs tratamentul convențional la pacienți cu diabet zaharat tip 2 şi microalbuminurie	Abordarea multifactorială reduce semnificativ riscul de decese şi evenimente cardiovasculare (cu aproximativ 50%), precum şi riscul de complicații microvasculare, la pacienții cu diabet zaharat tip 2 şi microalbuminurie, având totodată o cost-eficiență superioară

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 1. Scorul finlandez [86]

Finnish Diabetes Association

FORMULAR PENTRU EVALUAREA RISCULUI DE DIABET ZAHARAT TIP 2

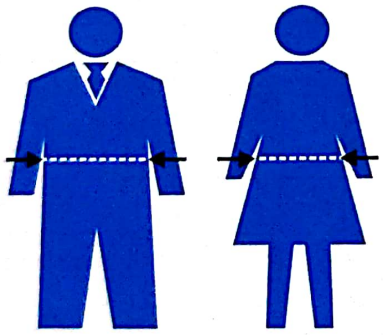
Încercuiți alternativa corectă şi însumați punctele

1. Vârstă
0p. Sub 45 ani
2p. 45-54 ani
3p. 55-64 ani
4p. Peste 64 ani

2. Indicele de masă corporală
(Vedeți pagina următoare)
0p. Sub 25 kg/m^2
1p. 25-30 kg/m^2
3p. Peste 30 kg/m^2

3. Circumferința abdominală măsurată sub rebordul costal (de obicei la nivelul ombilicului)

0p.	Sub 94 cm	Sub 80 cm
3p.	94-102 cm	80-88 cm
4p.	Peste 102 cm	Peste 88 cm



4. Faceți de obicei cel puțin 30 minute de activitate fizică zilnic la serviciu şi/sau în timpul liber (inclusiv activitatea obişnuită zilnică)?
0p. Da
2p. Nu

5. Cât de des consumați legume, fructe sau fructe sălbatice?
0p. În fiecare zi
1p. Nu în fiecare zi

6. Ați luat până acum medicamente antihipertensive în mod regulat?
0p. Nu
2p. Da

7. Ați avut până acum valori crescute ale glicemiei (ex. la un control medical, în timpul unei boli, în cursul sarcinii)?
0p. Nu
5p. Da

8. Aveți rude apropiate sau alte rude diagnosticate cu diabet zaharat (tip 1 sau tip 2)?
0p. Nu
3p. Da: bunic, bunică, mătuşă, unchi, văr de gradul 1 (însă nu părinte, frate, soră, fiu sau fiică)
5p. Da: părinte, frate, soră, fiu sau fiică

Scorul total de risc

☐ Riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2 în 10 ani este

Sub 7	Scăzut: estimativ 1 persoană din 100 se va îmbolnăvi de diabet
7-11	Uşor crescut: estimativ 1 persoană din 25 se va îmbolnăvi de diabet
12-14	Moderat: estimativ 1 persoană din 6 se va îmbolnăvi de diabet
15-20	Crescut: estimativ 1 persoană din 3 se va îmbolnăvi de diabet
Peste 20	Foarte crescut: stimativ 1 persoană din 2 se va îmbolnăvi de diabet

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 2. Diagrama indicelui de masă corporală, în funcție de greutate şi înălțime

Înălțimea (cm) \ Greutatea (kg)	56	58	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100
156	23	24	25	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	39	40	41
158	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	38	39	40
160	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	39	39
162	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	37	38
164	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36	37
166	20	21	22	23	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36
168	20	21	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	35
170	19	20	21	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35
172	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33	34
174	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33
176	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32
178	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31	32
180	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	23	24	24	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31
182	17	18	18	19	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30
184	17	17	18	18	19	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30
186	16	17	17	18	18	19	19	20	21	22	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29
188	16	16	17	18	18	19	19	20	20	21	22	22	22	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28
190	15	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28
192	15	15	16	17	17	18	18	19	20	20	21	21	21	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27
194	15	15	16	16	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 3. Scorul Framingham pentru calculul riscului cardiovascular (disponibil la: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/risk_tbl.htm)

Estimarea riscului pe 10 ani la bărbați Punctele scorului Framingham	
Vârstă	**Puncte**
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Colesterol total	Puncte				
Vârstă	**20-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1

	Puncte				
Vârstă	**20-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**
Nefumător	0	0	0	0	0
Fumător	8	5	3	1	1

HDL (mg/ dl)	Puncte
≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

TA sistolică (mmHg)	Netratată	Tratată
< 120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥ 160	2	3

Total puncte	Risc la 10 ani (%)
< 0	< 1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	>30

Estimarea riscului pe 10 ani la femei Punctele scorului Framingham	
Vârstă	**Puncte**
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Colesterol total	Puncte				
Vârstă	**20-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2

	Puncte				
Vârstă	**20-39**	**40-49**	**50-59**	**60-69**	**70-79**
Nefumător	0	0	0	0	0
Fumător	9	7	4	2	1

HDL (mg/ dl)	Puncte
≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

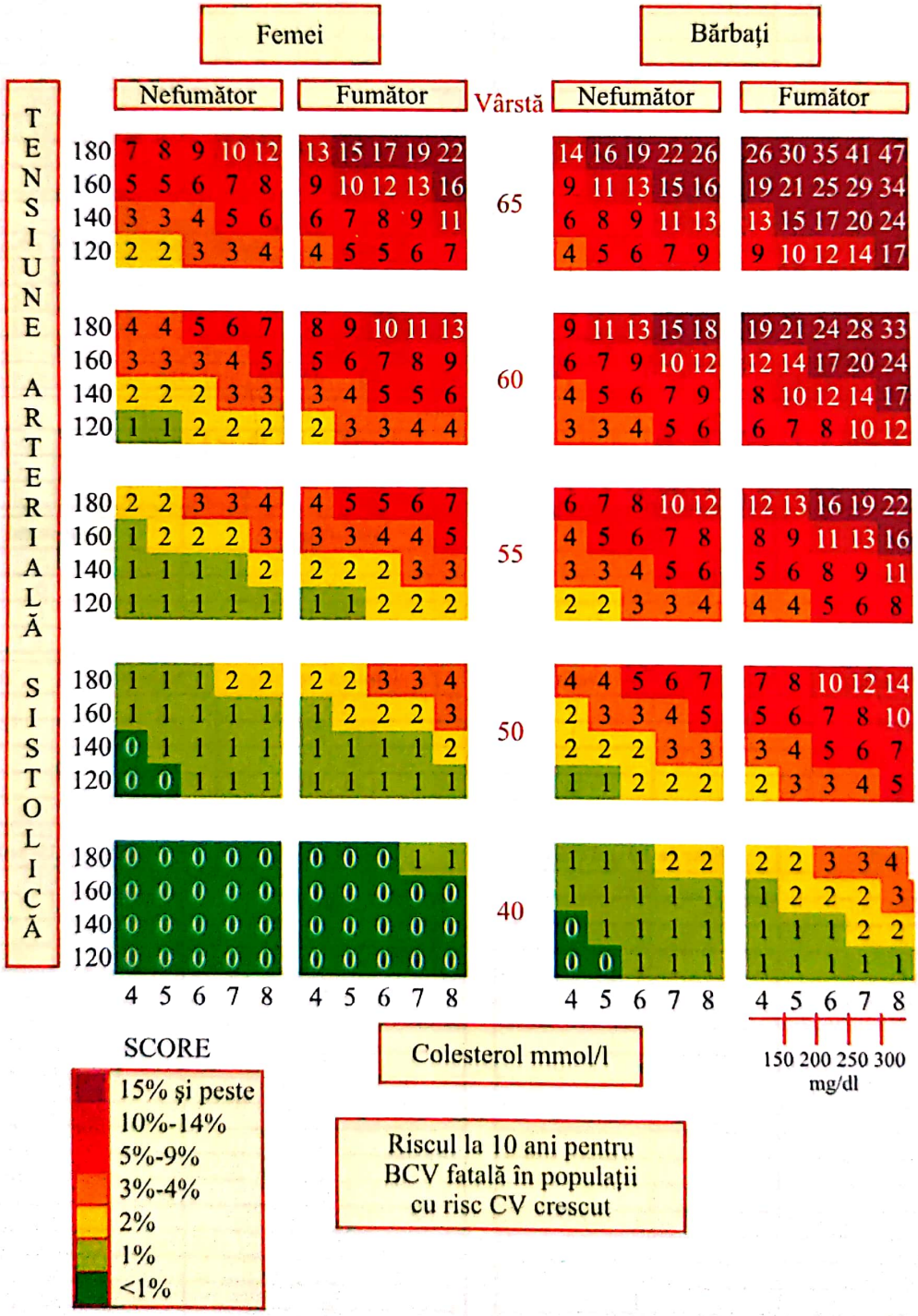
TA sistolică (mmHg)	Netratată	Tratată
< 120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥ 160	4	6

Total puncte	Risc la 10 ani (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
>25	>30

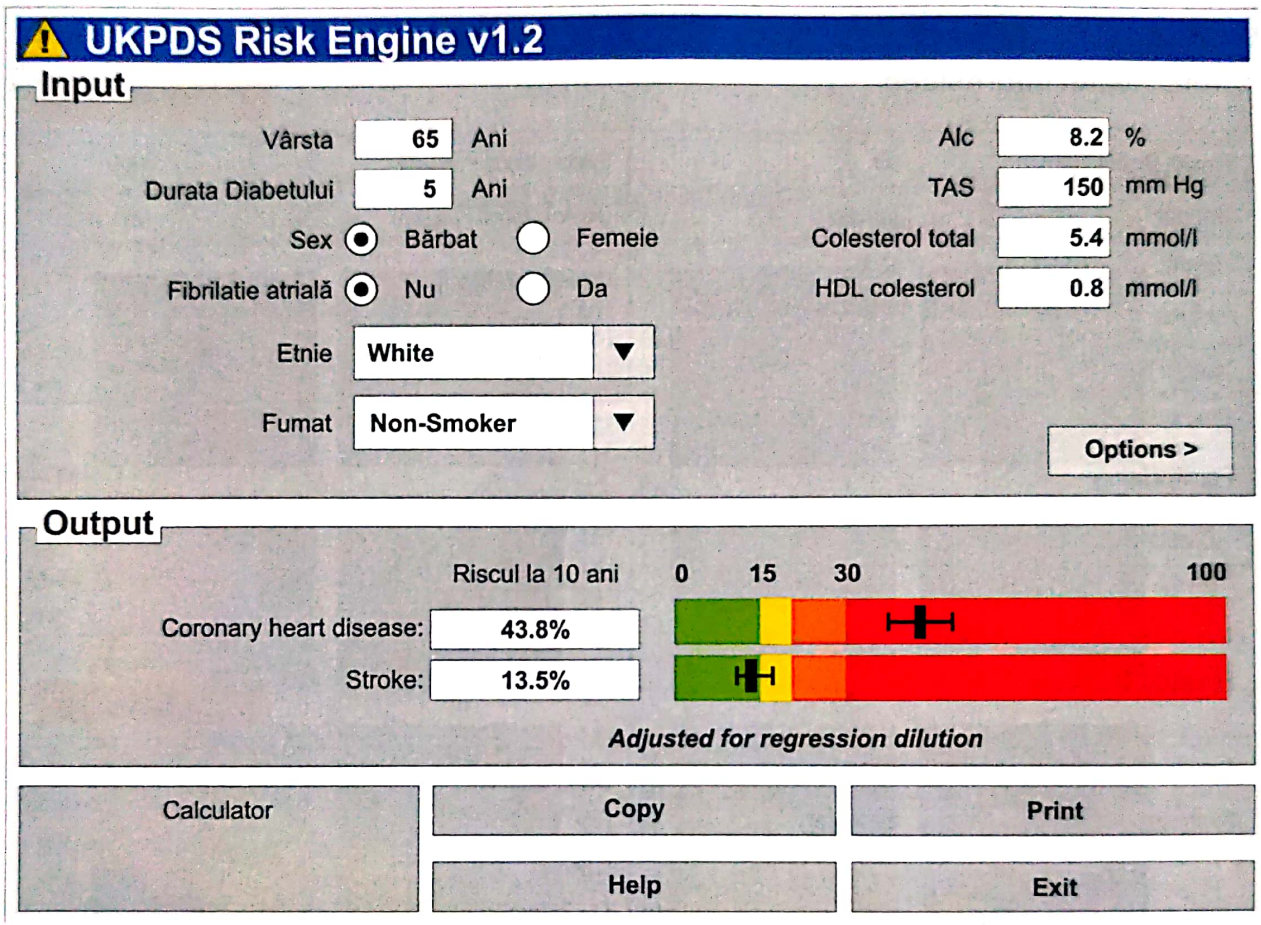
Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 4. Diagrama SCORE pentru evaluare riscului cardiovascular la populaţiile cu risc crescut [disponibil la: http://www.escardio.org/Policy/prevention/initiatives/Documents/SCORE_low_risk_chart.pdf]

Riscul la 10 ani pentru BCV fatală in regiunile cu risc crecut ale Europei, în funcţie de sex, vârstă, tensiunea arterială sistolică, colesterolul total şi fumat



ANEXA 5. Model de calcul al riscului cardiovascular prin utilizarea softului UKPDS
(disponibil la http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/)



Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 6. Interfața unui model de calcul al riscului cardiovascular prin utilizarea programului Archimedes- Personal Health Decisions (disponibil la : http://www.diabetes.org/diabetesPHD)

Your Health Information

Edit

Health Profile Name:	ab
Gender:	female
Height:	5' 4"
Weight:	338 pounds
Year of Birth:	1960
Etnicity:	White Non-Hispanic
Family History	
Diabetes	Yes
Cardiovascular Disease	No

Systolic Blood Pressure	155
Diastolic Blood Pressure	95
Cholesterol Levels	
LDL	138
HDL	39
Total Cholesterol	220

Health History

Edit

Smoker:	No
Exercise:	Sedentary

Diagnosed with
- Type 2 Diabetes
- Retinopathy
- Sores

Health Details

Edit

Aspirin Use
- Currently Taking Aspirin

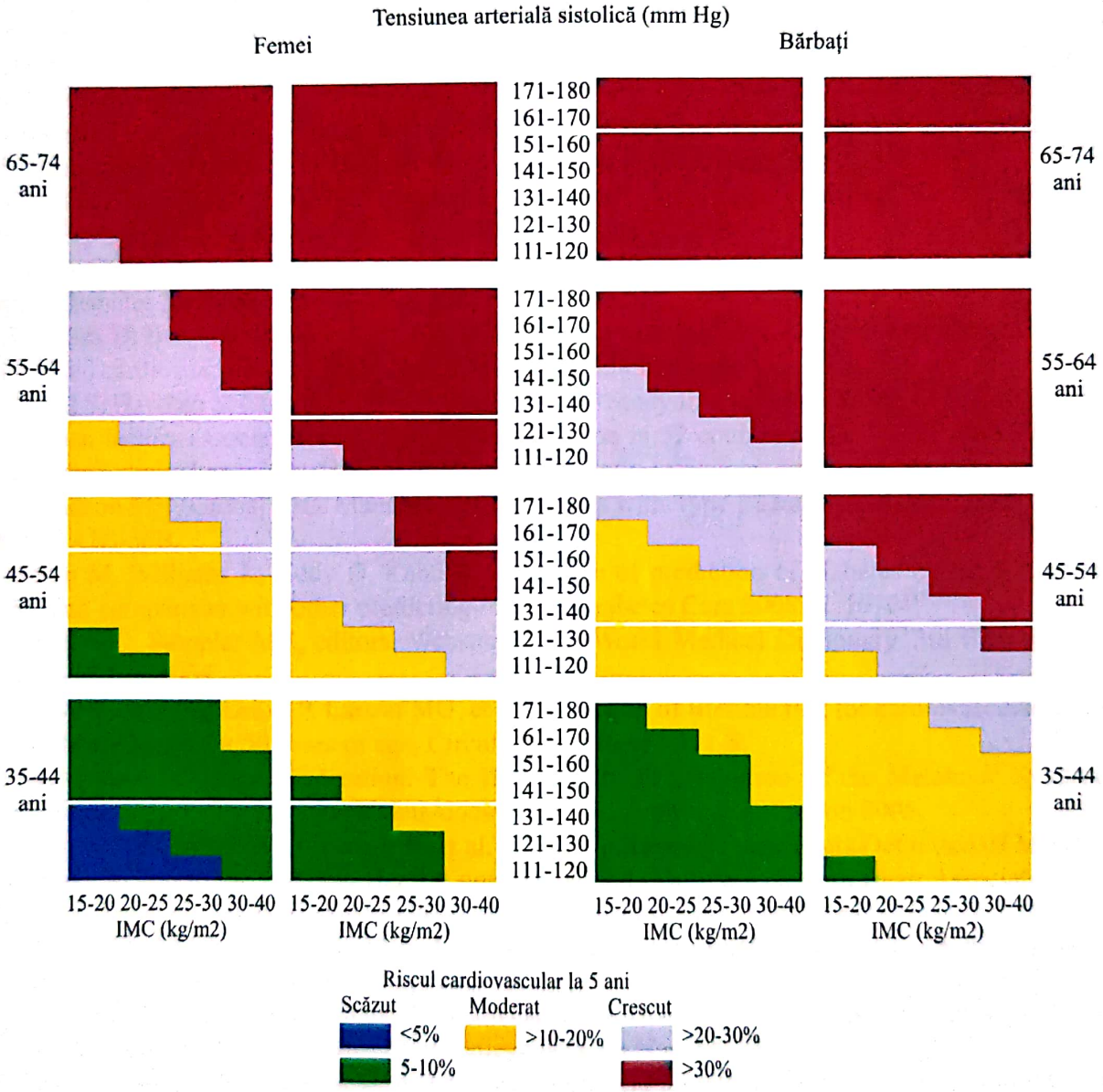
Type 2 Diabetes
- Diagnosed at 44 Years Old
- Recent A1C is 7.9
- Currently not Getting a Foot Exam each office visit
- Currently Getting a Dialated Eye Exam every year
- Currently not Takinh Insulin
- FPG is 225

Retinopathy
- Most recently measured at 48 Years Old
- Level ret-mod

Foot Sores
- Diagnosed at 44 Years Old

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 7. Diagrama riscului cardiovascular la persoanele cu diabet bazată pe măsurarea parametrilor clinici [[106]]. Reprodus din Lancet vol. 371, Gaziano AT, Young CR, Fitzmaurice G, et al. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort, pag: 923-931, 2008 cu permisiunea Elsevier.



Scanned with OKEN Scanner

Referințe

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 3rd edition ed; 2006.
2. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. N Engl J Med 2007;356:213-5.
3. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary Heart Disease in Patients with Diabetes. JACC 2007;49:631-42.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. New England Journal of Medicine 1998;339:229-34.
5. Expert Panel on Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 01-3670, 2001.
6. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedent of fatal and nonfatal coronary heart disease events. Journal of the American Medical Association 2003;290:891-97.
7. Gay J. Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine Glossary [online]. 2007; available at: http://www.vetmed.wsu.edu/courses-jmgay/GlossClinEpiEBM.htm.
8. LaDale SC, Ballantyne CM. Biological Surrogates for Enhancing Cardiovascular Risk Prediction in Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Cardiol 2007;99:80B-8B.
9. Zethelius B, Berglund L, Sundsrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2008;358:2107-16.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.
11. Davidson MH. Global Risk Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Cardiol 2007;99 41B-50B.
12. Stern M, Williams K, Eddy D, Kahn R. Validation of prediction of diabetes by the Archimedes model and comparison with other predicting models. Diabetes Care 2008;31:1670-1.
13. Shiel WC, Stöppler MC, editors. Webster's New World Medical Dictionary, 3rd Edition: Wiley Publishing, Inc; 2008.
14. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation 2006;113:791-8.
15. International Diabetes Federation. The IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/metabolic syndrome_definition 2005.
16. Grundy SM, BrewerJM, Cleeman JI, et al, for the Conference Participants Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2004;109:433-8.
17. Rutter MK, Meigs JB, Wilson PWF. Cardiovascular Risk and the Metabolic syndrome. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2006;4:252-60.
18. Cerghizan A. Metodologia evaluarii riscului cardiovascular in practica medicala. Cluj Napoca: Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca; 2007.
19. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes and the metabolic syndrome. Am Heart J 2007;153:552-8.
20. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all-causes in United States adults. Circulation, 2004;110:1245-50.
21. Ford ES. Risks of all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care 2005;28:1769-78.

Scanned with OKEN Scanner

22. Grundy SM. Introduction In: Krentz AJ, Wong ND editors. In Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. USA: Informa Healthcare; 2007.
23. ET Beckley. New ADA Initiative Moves Beyond `Metabolic Syndrome'. `Cardiometabolic risk' proposed as umbrella term for diabetes riskfactors DOC News 2006;3:1.
24. http://archimedemodel.com [online]. Accesat 3 Iulie 2008.
25. Hillier TA, Rousseau A, Lange C, et al; D.E.S.I.R. Cohort. Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal components analysis. Diabetologia 2006;49:1528-35.
26. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2008;31:S61-S78.
27. International Diabetes Federation. Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to Act; 2001; available at: http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1158.
28. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. Diabetes Care 2008;31:714-9.
29. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK. Diabetes Care 2006;29:798-804.
30. Barengo NC, Katoh S, Moltchanov V, Tajima N, Tuomilehto J. The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study. European Heart J 2008;29:1889-95.
31. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in Framingham Heart Study. Diabetes Care 2008;31:1582-4.
32. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA 1979;241:2035-8.
33. Bala C. Diabetul zaharat si insuficienta cardiaca. Cluj Napoca: Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca; 2007.
34. The Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-405.
35. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.
36. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetic Reviews 1997;5:294–308.
37. Hancu N, Cerghizan A. Global Approach to Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetic Persons. In: N Hâncu, editor. Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag; 2003. p. 240-76.
38. Hâncu N. Romanian Diabetes Epidemics Programme ("EPIDIAB") first year results. Poster presented at 37th EASD Congress, Glasgow; 2001.
39. Grundy SM, Howard B, Smith S, et al Prevention Conference IV: Diabetes and Cardiovascular disease: Executive Summary Conference Proceeding for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the American Heart Association. Circulation 2002;105:2231-9.
40. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate. The Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. Diabetes Care 2007;30:1248-54.
41. Davis TME, Bruce DG, Davis WA. Prevalence and prognostic implications of the metabolic syndrome in community-based patients with type 1 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. Diabetes Research and Clinical Practice 2007;78:412-7.
42. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events

Scanned with OKEN Scanner

and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. JACC 2007;49:403-14.
43. Hoang KC, Ghandehari H, Lopez VA, et al. Global coronary heart disease risk assessment of individuals with the metabolc syndrome in the US. Diabetes Care 2008;31:1405-9.
44. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. A population study of 3.3 million people. Circulation 2008;117:1945-54.
45. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. Diabetes Care 2008;31:596-615.
46. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C, CODE-2 Advisory Board. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. Diabetologia 2002;45:S13-7.
47. Khan R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. Diabetes Care 2008;31:1686-96.
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-91.
49. Noul dictionar universal al limbii romane. a III-a ed: Editura Litera; 2008.
50. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. Lancet 2006;368:1096–105.
51. Torgerson J, Hauptman J, Bodrin M, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155–61.
52. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld H, et al. The STOP NIDDM Trial Research Group: the STOP NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072–7.
53. Hamman R, Wing R, Edelstein S, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care 2006;29:2102–7.
54. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393–403.
55. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, et al. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. Am J Med 2008;121:149-57.e2.
56. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. Diabetes Obes Metab 2007;9:781-91.
57. Hâncu N, Niţă C, Roman G. Farmacoterapia controlului glicemic în diabetul zaharat tip 2. In: Hancu N, Roman G, Veresiu IA, editors. Farmacoterapia diabetului zaharat. Cluj Napoca: Editura Echinox; 2008. p. 208-321.
58. Wassink AM, Olijhoek JK, Visseren FL. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. Europ J Clin Invest 2007;37:8-17.
59. Bownlee M. The pathophysiology of diabetes complications. Diabetes 2004;54:1615-25.
60. Ahmed N. Advanced glycation end products- role in pathophysiology of diabetes complications. Diab Res Clin Pract 2005;67:3-21.
61. Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. Nature Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:338-49.
62. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, et al. Effects of low and high advanced glycation end products meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2007;85:1236-43.
63. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. Br J Pharmacol 2008;153:6-20.
64. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation 1970;60:473-85.

Scanned with OKEN Scanner

65. International Diabetes Federation. Guideline for the management of post-meal blood glucose. 2007; available at: http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf.
66. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:168-75.
67. Goldfine B. Life and death in Denmark. Circulation 2008;117:1914-7.
68. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Int J Clin Pract 2008;62:1246-54.
69. Ankle Brachial Index Collaboration, et al. Ankle Brachial Index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality. JAMA 2008;300:197-208.
70. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al, for the SHAPE Task Force From vulnerable plaque to vulnerable patient- part III. Executive summary of the Screning for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. Am J Cardiol 2006;98:2H-15H
71. Chen K, Lindsey JB, Khera A, et al. Independent associations between metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis: observations from the DALLAS Heart Study. Diabetes Vasc Dis Res 2008;5:96-101.
72. Amarenco P, Steg PG. Stroke is a coronary heart disease equivalent. Eur Heart J 2008;28:1605-7.
73. Moreno PP, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic aterothrombosis. J Am Coll Cardiol 2004;44:2293-3000.
74. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. Diabetes Care 2008;31:S12-S54.
75. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007;30:753-9.
76. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA 1990;263:2893–8.
77. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. Endocrine Practice 2007;13:3-68.
78. Hanefeld M, Schaper F, Koehler C. Effect of acarbose on vascular disease in patients with abnormal glucose tolerance. Cardiovasc Drugs Therap 2008;22: 225-31.
79. Wassink AMJ, Van Der Graaf Y, Soedamah-Muthu SS, Spiering W, Visseren FLj; Smart Study Group. Metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes in patients with manifest vascular disease. Diabetes Vasc Dis Res 2008;5:114-22.
80. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. Metabolism 2003;52:19-23.
81. Dzau VJ, Gibbons GJ, Cooke JP, et al. Vascular Biology and Medicine in the 1990s: Scope, Concepts, Potentials, and Perspectives. Circulation 1993;87:705-19.
82. Dzau VJ, Antman EM, Black HM. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes Part II: Clinical Trial Evidence (Acute Coronary Syndromes Through Renal Disease) and Future Directions. Circulation 2006;114:2871-91.
83. Hâncu N. Particularităţile managementului clinic în diabetul zaharat. In: N Hâncu, editor. Farmacoterapia diabetului zaharat. Cluj Napoca: Editura Echinox; 2002. p. 20-37.
84. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Diabetes Res Clin Pract 2008;81:2-12.
85. The International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2005; available at: http://www.idf.org/home.
86. (EASD) The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of

Scanned with OKEN Scanner

Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J 2007;28:88 - 136.
87. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score, A practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725-33.
88. American Diabetes Association. Diabetes Personal Health Decision Tool. Available at: http://www.diabetes.org
89. Heikes K, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator. A simple tool for detecting undiagnosed diabetes and prediabetes. Diabetes Care 2008;31:1040-5.
90. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007;115:114-26.
91. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary:. Eur Heart J 2007;28:88-136.
92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.
93. Durrington PN. Hyperlipidemia: Diagnosis and Management. 3rd ed: Hodder Arnold Publication; 2007.
94. World Health Organization. Obesity-preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva 2000.
95. NHLBI Obesity Initiative Task Force Members. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. Obes Res 1998;6:515-2095.
96. Hâncu N, Roman G, Niţă C, Negrean M. Metabolic Syndrome- practical approach. Romanian J Intern Med 2004;42:237-45.
97. Hâncu N, Niţă C. Sindromul metabolic şi diabetul zaharat tip 2. In: Popa AR, editor. Complicaţiile cronice ale diabetului zaharat. Târgu Mureş: Editura FarmaMedia; 2008. p. 449-66.
98. Bax JJ, Bonow RO, Tschoepe D, et al. Global dialogue group for the evaluation of cardiovascular risk in patients with diabetes. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. JACC 2006;48:754-60.
99. Diamond GA, Kaul S, Shah K Screen Testing Cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. JACC 2007;49:1915-7.
100. Ali YS, Maron DJ. Screening for coronary disease in diabetes: when and how. Clinical Diabetes 2006;24:169-73.
101. Wang X, Keith JC, Struthers AD, et al. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. Cardiovascular Therapeutics 2008;26:214-23.
102. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti G, Zimmet PZ. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Diabetes Res Clinical Pract 2008;81:2-12.
103. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al; National Heart Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart, Association. Implications of recent clinical trials fot the NCEP ATP III Guidelines. Circulation 2004;110:227-39.
104. Third Joint European Societes Task Force on Cardiovascular Prevention In Clinical Practice. European Guidelines On Cardiovascular Prevention. Eur J Of Cardiovasc Prev And Rehab 2003;10:S1-S78.
105. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al, on behalf of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clinical Science 2001;101:671–9.
106. Gaziano AT, Young CR, Fitzmaurice G, et al. Laboratory-based versus non-laboratory-based

Scanned with OKEN Scanner

166. Fletcher GF, Bufalino V, Costa F, et al. Efficacy of Drug Therapy in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke. American Journal of Cardiology 2007;99:S1-S35.
167. Buse J. Statin treatment in diabetes mellitus. Clinical Diabetes 2003;21:168-72.
168. Lopes-Virella MF, Mironova M, Stephan E, Durazo-Arvizu R, Virella G. Role of simvastatin as an immunomodulator in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:908-13.
169. Harley CR, Gandhi S, Heinen H, Nelson P. The comparative effectiveness of rosuvastatin vs other statins in patients at increased risk of failure to reach NCEP ATP III goal. Int J Clin Pract 2008;62:889-95.
170. Gotto AMJr, Amarenco P, Assman G, et al. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice: Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. 3rd ed. New York, N.Y.: International Lipid Information Bureau; 2003.
171. Derosa G, Cicero AFG, Bertone G, et al Comparison of fluvastatin plus fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: a 12-month randomized, double-blind, controlled trial. Clin Ther 2004;26:1599-607.
172. Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanisms of action and clinical efficacy. Curr Atherosclerosis Rep 2004;6:148-57.
173. Pahan K. Lipid-lowering drugs. Cell Mol Life Sci 2006;63:1165-78.
174. Snow V, Aronson MD, Hornbake R, Mottur-Pilson C, Weiss K. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004;140:644-9.
175. Steiner G. Atherosclerosis in type 2 diabetes: a role for fibrate therapy? . Diab Vasc Dis Res 2007;4:368-74.
176. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61.
177. Drexel H. Modern intervention strategies for managing dyslipidaemia: the case for combination therapy. Br J Diabetes Vasc Dis 2005;5:S17-S23.
178. Niță C Hâncu N. Farmacoterapia dislipidemiei din diabetul zaharat. In: Hâncu N, Roman G, Veresiu IA, editors. Farmacoterapia diabetului zaharat. a II-a ed. Cluj Napoca: Ed. Echinox; 2008. p. 322-51.
179. Davidson MH, Toth PP. Combination therapy in the management of complex dyslipidemias. Curr Opin Lipidol 2004;15:423-31.
180. Athyros VG, Papageorgiou AA, Kontopoulos AG. Statin-fibrate combinations in patients with combined hyperlipedemia. Atherosclerosis 2001;155:263-4.
181. Pauciullo P, Borgnino C, Paoletti R, Mariani M, Mancini M. Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). Atherosclerosis 2000;150:429-36.
182. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). Am J Cardiol 2005;95:462-8.
183. Lee M, Aronne LJ. Weight Management for Type 2 Diabetes Mellitus: Global Cardiovascular Risk Reduction. American Journal of Cardiology 2007;99 1-142.
184. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. 2006; available at: www.nice.org.uk.
185. Roman G, Hâncu N, Niță C. Farmacoterapia controlului ponderal și a comportamentului alimentar. In: Hâncu N, Roman G, Veresiu IA, editors. Farmacoterapia diabetuluzi zaharat. a II-a ed. Cluj Napoca: Ed Echinox; 2008. p. 365-75.
186. Maggioni A, Caterson I, Coutinho W, et al. Additive effects of weight loss and sibutramine in managing hypertensive patients - an analysis of the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. J Hypertens 2007;25:S290.

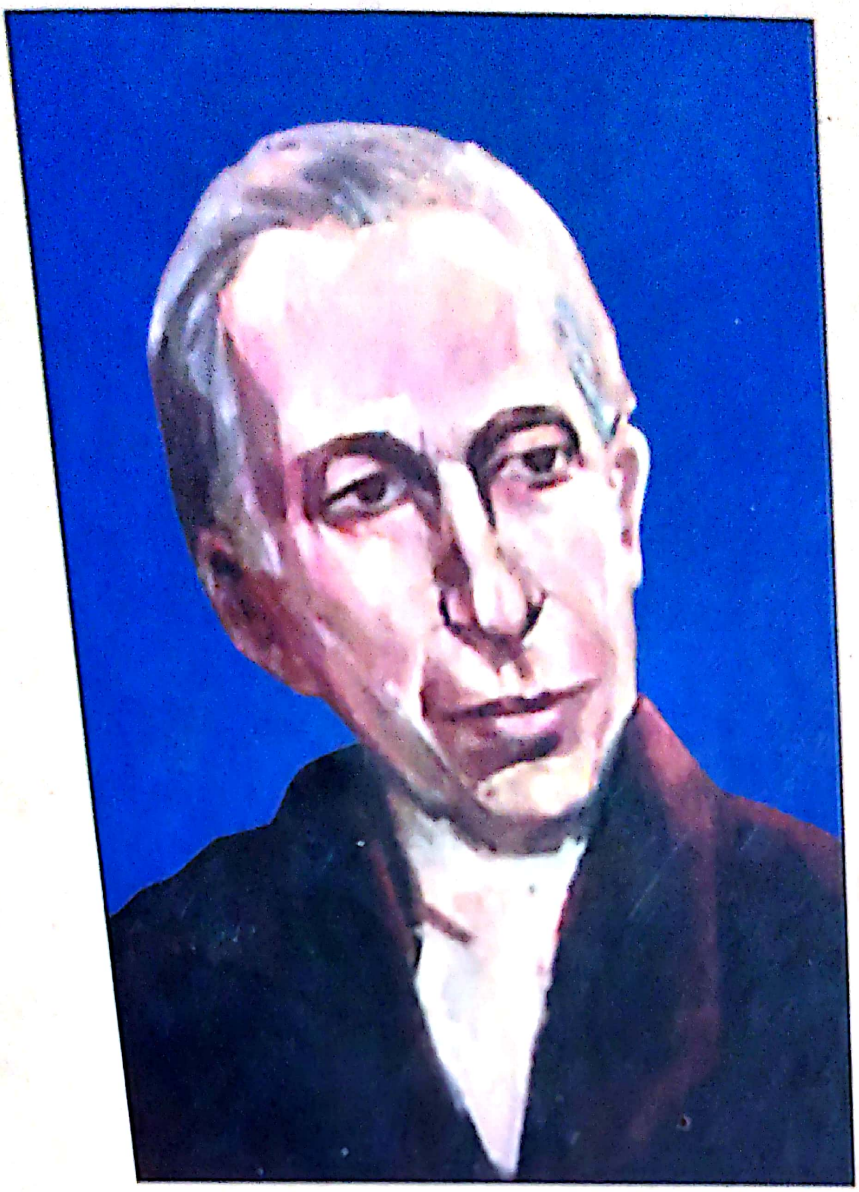
Scanned with OKEN Scanner

siu IA, editor. Farmacoterapia diabetului zaharat. a II-a ed. Cluj Napoca: Ed. Echinox; 2008. p. 441-8.
207. Fodor A. Farmacoterapia ficatului gras nonalcoolic. In: Hâncu N, Roman G, Veresiu IA, editors. Farmacoterapia diabetului zaharat. a II-a ed. Cluj Napoca: Ed. Echinox; 2008. p. 455-69.
208. Dincer EH, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002;9:594-608.
209. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al AH, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. Diabetologia 2007;50:2164-70.
210. Shimon I, Almong S, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. Am J Med 1995;98:485-90.
211. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy- a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther 2005;43:71-7.
212. Stirban A, Negrean M, Stratmenn B, et al. Benfotiamine prevents macro- and microvscular endothalial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:2064-71.
213. Green AJ, Bazata DD, Fox KM, et al. Health-related behaviours of people with diabetes and those with cardiometabolic risk factors: results from SHIELD. Int J Clin Pract 2007;61:1791-7.
214. Roman G. Managementul hiperglicemiei - Monitorizarea. In: Hancu N, Veresiu IA, editors. Diabetul zaharat, Nutritia, Bolile metabolice: Ed. National; 1999. p. 384-9.
215. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus. The Framingham Heart Study. Circulation 2007;115:1544-50.
216. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine 1993;329:977-86.
217. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. Diabetes 2008;57:995-1001.
218. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
219. Kahn SE Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427–43.
220. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macrovascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2006;366:1279–89.
221. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
222. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.68 people with diabetes in 14 randomised trials of ststins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-25.
223. Prisant LM. Clinical trials and lipid guidelines for type II diabetes. J Clin Pharmacol 2004;44:423-30.
224. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006;332:1115-24.
225. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006;29:1478-85.
226. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR. The Effect of Nisoldipine as Compared with Enalapril on Cardiovascular Outcomes in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes and Hypertension. N Engl

Scanned with OKEN Scanner

J Med 1998;338:645-52.
227. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-9.
228. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.
229. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20.
230. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, O Pedersen. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Scanned with OKEN Scanner



N. Paulescu (1869-1931) care a avut o contribuţie extraordinară la descoperirea insulinei, salvând prin aceasta milioane de vieţi

ISBN 978-606-512-006-8

WÖRWAG PHARMA
www.worwagpharma.ro

Scanned with OKEN Scanner